

Revisión

Gen POMP: Acerca de su participación en los mecanismos de autoinmunidad e inflamación

Luis Alberto Aparicio-Vera¹, Iris Paola García-Herrera¹

¹Hospital para el Niño Poblano, Departamento de Reumatología Pediátrica, San Andrés Cholula, Puebla, México.

RESUMEN

Fecha de envío

15/05/2024

Fecha de aprobación

20/05/2024

Palabras clave

Gen POMP, proteosoma, ubiquitina, autoinmunidad

Autor para correspondencia

Correo electrónico:
alberto_aparicio@live.com.mx
(L. A. Aparicio Vera)

En esta revisión abordamos la autoinmunidad, destacando los mecanismos defectuosos en la tolerancia inmunológica y su relación con enfermedades autoinmunes. Nos centramos en la proteína POMP y el sistema ubiquitina-proteosoma, explicando su función en la degradación proteínica y su papel en la formación del inmunoproteosoma. Se detalla la estructura del proteosoma, la ubiquitinización, y se destaca la influencia de POMP en la respuesta inflamatoria, especialmente en la formación del inmunoproteosoma bajo la estimulación del interferón. Además, se explora la implicación de POMP en procesos autoinflamatorios, como los síndromes asociados al proteosoma, y se menciona su relación con enfermedades autoinmunes, incluyendo el lupus eritematoso sistémico. Se describen casos clínicos que resaltan la importancia de POMP en la autoinmunidad.

POMP GENE: Role in mechanisms of autoimmunity and inflammation

ABSTRACT

Keywords

POMP gene, proteosoma, ubiquitin, autoimmunity.

Corresponding author

Email:
alberto_aparicio@live.com.mx
(L. A. Aparicio Vera)

This publication addresses autoimmunity, and defective mechanisms in immunological tolerance as well as their connection to autoimmune diseases. It focuses on the POMP protein and the ubiquitin-proteasome system, explaining its role in protein degradation and its involvement in the formation of the immunoproteasome. The structure of the proteasome, ubiquitination, and the influence of POMP on the inflammatory response are detailed, highlighting the formation of the immunoproteasome under interferon stimulation. Additionally, the text explores the implication of POMP in autoinflammatory processes, such as proteasome-associated syndromes, and mentions its association with autoimmune diseases, including systemic lupus erythematosus. Clinical cases are described to underscore the significance of POMP in autoimmunity.

INTRODUCCIÓN

La autoinmunidad fue llamada con el término de “horror autotóxico” por Paul Ehrlich a principios del siglo XX¹. Con el paso de los años, este término mantiene el impacto acuñado por Ehrlich, y su mayor estudio ha permitido el descubrimiento de muchos otros mecanismos asociados al desarrollo de la misma. Actualmente se sabe que existen mecanismos defectuosos a nivel

de la tolerancia central y periférica, involucrados en la etiología de las enfermedades autoinmunes, y se entiende que el proceso de autoinmunidad puede o no llevar al desarrollo de enfermedades autoinmunes, en dependencia de la exposición o no a estímulos ambientales y modificaciones epigenéticas².

La autoinmunidad se entiende como una respuesta inmunológica contra antígenos propios³, cuyo desarrollo involucra defectos en el sistema inmune innato y

Editor Responsable: Zoilo Morel¹

Universidad Nacional de Asunción, Facultad de Ciencias Médicas, Reumatología Pediátrica, San Lorenzo, Paraguay.
Universidad Católica Nuestra Señora de la Asunción, Instituto de Previsión Social, Hospital Central, Reumatología Pediátrica, Asunción, Paraguay.



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una licencia Creative Commons

adaptativo. Dentro de los mecanismos descritos, aquellos que se relacionan con el procesamiento y presentación de antígenos han llamado la atención, incluyendo defectos en el proceso de ubiquitinación y del funcionamiento del proteosoma. Entre las moléculas relevantes para el ensamble de proteosoma, POMP aparece como proteína fundamental para su adecuada función y ensamblaje, y sus alteraciones han mostrado estar relacionadas con una activación deficiente del proteosoma⁴.

En este trabajo describimos las funciones del POMP y su relación con diferentes patologías autoinmunes e inflamatorias.

DEFINICIÓN

Las enfermedades autoinmunes son el resultado clínico de las diferentes alteraciones que ocurren en los mecanismos de tolerancia inmunológica. La autoinmunidad es el proceso por el cual la tolerancia inmunológica permite el desarrollo de células autoreactivas. Actualmente se han descrito diferentes mecanismos que conllevan a la autoinmunidad y sus enfermedades, como son el mimetismo molecular, la dispersión por epítope, y los epítopes crípticos. Estos mecanismos han sido descritos de manera individual, pero por sí mismos no son capaces del desarrollo y mantenimiento de los procesos patológicos autoinmunes. Por otra parte, la inmunidad innata ha mostrado defectos en diferentes niveles, los cuales pueden iniciar a nivel de la muerte celular y su aclaramiento, la presentación antigénica por células innatas, la activación de complemento, el funcionamiento de las células linfoides innatas, neutrófilos y la liberación de interferón. Por su parte, la inmunidad adaptativa ha sido estudiada en relación a la formación de anticuerpos y su consecutiva respuesta patológica, incluyendo aquellos mecanismos que alteran la tolerancia central y periférica^{5,6,7}.

Proteína POMP y el sistema de Ubiquitina-Proteosoma

La Proteína de maduración de Proteosoma (POMP) es codificada por el *gene POMP* localizado en el cromosoma 13 (13q12.3). También es conocida como “proteasemblina”, debido a su valiosa participación en el ensamblaje del proteosoma⁸.

El proteosoma participa en la importante función de la proteólisis, la cual en conjunto con el sistema proteosoma-ubiquitina y sistema autofágico lisosomal llevan a cabo toda la degradación proteínica humana. El proteosoma es un complejo enzimático de 2.5 Mda, formado de múltiples subunidades y su funcionamiento

se ve reflejado también en la progresión del ciclo celular y la apoptosis. Está involucrado también en la transcripción, señalización y control de calidad proteínico, su trabajo lo realiza de forma conjunta con el complejo de ubiquitina, cuyo mecanismo consiste en el marcaje de proteínas y su direccionamiento al proteosoma. El complejo de ubiquitina, una vez formado, debe unirse a la subunidad 19S del proteosoma (complejo regulador), cuya regulación permitirá tomar el camino proteolítico y la liberación posterior de la ubiquitina. El complejo 19S está en contacto con el complejo 20S (complejo core), que a su vez, está formado por cuatro anillos, dos internos que corresponden a los anillos β y dos externos que corresponden a los anillos α . De este modo se forma el complejo 26S, cuyo nombre común es el de “proteosoma”, cuya ubicación se encuentra a nivel del citoplasma de las células eucariotas. Las proteínas que son consideradas sustrato para el proteosoma incluyen aquellas que participan en diferentes vías de señalización molecular, moléculas de supresión tumoral, factores de transcripción y moléculas inhibitorias, proteínas anti-apoptóticas y muchas otras más. El sistema de “anclaje” por ubiquitina, su direccionamiento al proteosoma y su adecuada lisis se conoce como el sistema “ubiquitina-proteosoma”, y sus defectos han sido relacionados con patologías autoinmunes e inflamatorias.⁹ Este sistema degrada principalmente proteínas solubles intracelulares, aunque también puede degradar proteínas transmembranales y endocitadas, incluso proteínas citosólicas digeridas por autofagia^{10,11}.

El sistema de ubiquitina está formado por 4 enzimas principales. Su proteína central es la ubiquitina, la cual se forma de 76 aminoácidos, las uniones de la ubiquitina están mediadas por el sistema enzimático de ligasas de ubiquitina y así se permite un fino proceso de anclaje y regulación de la proteólisis. El proceso de ubiquitinización pertenece a un proceso de modificación postraduccional permitido por la unión de un residuo de lisina de la proteína a eliminarse y la porción carboxil terminal de la ubiquitina. La ubiquitina cuenta con siete residuos de lisina, los cuales son todos útiles para su unión en la cadena de ubiquitina. El residuo K48 permite su direccionamiento al proteosoma. El proceso de ubiquitinización inicia con la enzima E1, la cual activa la ubiquitina por medio de un ATP, transfiriendo posteriormente esta proteína a la enzima E2, la cual a su vez es tomada por E3 y fijada a la proteína objetivo. Posteriormente, la ligasa E3 permitirá el incremento de la cadena de ubiquitina hasta ser catalizada por E4. La alta cantidad de genes conocidos para la ligasa de E3 sugiere la alta especificidad del proceso¹¹.

La proteína de maduración del proteosoma, POMP,

es esencial para el ensamblaje del proteosoma, actuando con la membrana del retículo endoplásmico y favoreciendo la unión de las unidades β , reclutando de este modo el anillo β y la posterior formación de la unidad 20S. Los sitios activos del proteosoma están representados por las subunidades β 1, β 2 y β 5, del complejo 20S, por lo que su inadecuado ensamblaje afectarían la adecuada acción de estos sitios activos. Estos sitios responderán con base en la estimulación de citocinas y la adaptación del proteosoma. Sin embargo, POMP no es la única proteína que permite un ensamblaje adecuado, ya que algunas otras se encargan de la formación de este complejo "pre20S". Dentro de las cuales se pueden considerar al complejo 13S y al complejo 16S. En el caso de POMP, se ha descrito su especificidad para la subunidad pro β 5. Dentro de las proteínas que participan en la síntesis del proteosoma 20S, POMP no es la única, y en conjunto son conocidas como proteínas "chaperonas", y en el caso de POMP, una vez cumplida su función de ensamblaje es eliminada. El complejo pre20S al igual que POMP y pro β 5 están localizados en el retículo endoplásmico, lo cual ha sugerido a este como el principal sitio de formación del proteosoma¹².

POMP se considera como una proteína de membrana del retículo endoplásmico, cuya función no requiere algún otro complejo proteico. Además, de su interacción con pre β 5 también puede interactuar con algunas subunidades alfa, como alfa 3, 4 y 7. En particular, alfa 7 parece participar en el ensamblaje del anillo alfa del proteosoma. Su participación en la maduración del proteosoma se considera como un modelo donde los anillos alfa son ensamblados por diferentes PACs (Proteínas chaperonas de ensamblaje), posteriormente el proceso final es llevado a cabo principalmente en el retículo endoplásmico por medio de POMP^{12,13}.

ESTRUCTURA DEL PROTEOSOMA

El complejo 26S del proteosoma está formado por una unidad central 20S, con dos extremos correspondientes a una o dos unidades de regulación 19S. Estas unidades corresponden a los sitios de unión con el complejo de ubiquitina. En su interior, el complejo del proteosoma con forma cilíndrica contiene 4 anillos, dos externos y dos internos. Los anillos externos, alfa, permiten junto con la unidad 19S la entrada de los sustratos al proteosoma, y los dos anillos internos, beta, conforman los canales catalíticos de los cuales se tienen 3 sitios activos: el sitio de tipo quimiotripsina, el sitio de tipo tripsina y el sitio de tipo péptido hidrolasa post glutamil. Los anillos pentaméricos de tipo alfa pueden ser de 7 tipos (1 a 7), por su parte las subunidades beta pueden corresponder a dos de 7 tipos

(1 a 7). Los anillos β actúan como hidrolasas nucleofílicas N-Terminal y utilizan sus residuos N-Terminal de treonina como los sitios activos. El complejo regulador 19S comprende a un anillo examérico de subunidades AAA-AtPasa y 12 subunidades no ATPasa. Esta porción reguladora, 19S, permitirá su unión con K48 de la ubiquitina, tomará la proteína "target", y permitirá su ingreso a la unidad 20S. Otra porción reguladora no 19S es el complejo 11S, PA 200 y REG, los cuales tienen como objetivo brindar variabilidad al proteosoma. Esta variabilidad le dará al proteosoma gran heterogeneidad, la cual permanece en constante estudio. Algunos otros sitios funcionalmente importantes en la unidad 19S corresponden a los componentes de enzimas desubiquitinizantes, como la unidad intrínseca Rpn11 y las unidades extrínsecas Rpn1 y Rp13. En el caso de Rpn1 unirá a K48. En el caso de Rpn11, su unión será dirigida a las cadenas de ubiquitina antes de su entrada a la porción ATPasa. Al salir del proteosoma, las proteínas serán degradadas a unidades aminoácídicas de 3 a 25 aminoácidos. Es relevante mencionar que algunas subunidades como B1, B3 y B5 son inducidas por interferón gamma sintético, y considerando que B5 es claramente inducido por POMP, la relación con interferón y POMP parece ser evidente^{11,14}.

Previo a la formación final de la estructura del proteosoma, POMP se encarga de prevenir la dimerización del proteosoma hasta que las unidades beta se encuentren posicionadas de manera adecuada, posterior a lo cual es degradado. A su vez, el proteosoma exige una regulación negativa altamente desarrollada, y en el caso de POMP, se ha descrito a miR-101, molécula supresora tumoral que se une al mRNA codificante para POMP, ocasionando una inhibición de ésta y un menor ensamblaje del proteosoma¹⁵.

PAPEL DE POMP EN LA INFLAMACIÓN

Algunas patologías inflamatorias se han relacionado con alteraciones en POMP. Su asociación ha sido establecida con los defectos en el ensamblaje del proteosoma y su papel en la regulación y modulación de la respuesta inmune e inflamatoria. La actividad del sistema ubiquitina-proteosoma puede estar regulado por glucocorticoides esteroideos, citocinas y otros factores, incluyendo el interferón gamma (INF γ). Esta citocina puede regular las modificaciones de los sustratos para el proteosoma, como la familia de proteínas I Kappa B, y los componentes enzimáticos de la maquinaria del sistema de ubiquitina, incluyendo la ligasa de ubiquitina Itch (Un tipo de ligasa E3 de ubiquitina). El inmunoproteosoma representa al proteosoma formado por una unidad reguladora diferente a 19S, siendo PA28 la característica del inmunoproteosoma. PA28 está formada por dos subunidades homólogas

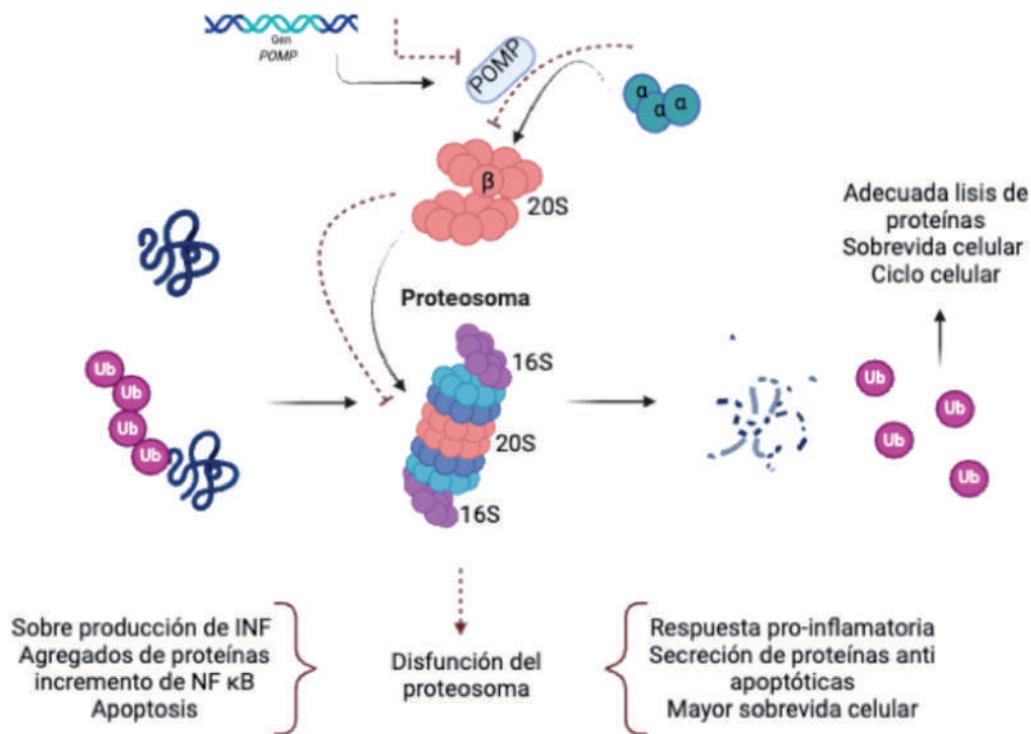


Figura 1 La función normal del proteosoma permite una adecuada proteólisis, asegurando un ciclo celular adecuado. Los defectos en el Gen POMP y su consecuente defecto en la proteína chaperona POMP pueden llevar a una disfunción del proteosoma con el incremento en la producción de interferón, la acumulación de agregados proteicos, la activación de la vía de NF- κ B, defectos en la apoptosis, y aumento de la respuesta inflamatoria.

Abreviaturas: POMP: Proteína de maduración del proteosoma. Ub: Ubiquitina. INF: Interferón. NF- κ B: Factor nuclear kappa B.

alfa y beta y relacionadas por PA28 γ , conocida como antígeno Ki. Este inmunoproteosoma tiene una mejor capacidad para formar péptidos de unión al MHC clase I. A su vez el inmunoproteosoma es inducido por la expresión de INF γ . La mayoría de péptidos presentados por la vía de MHC I provienen del sistema del proteosoma. El sistema de ubiquitina- proteosoma también participa en la regulación del receptor de células T y la coestimulación con CD28, a través de la ligasa de ubiquitina CBI- β , cuya degradación elimina la regulación negativa para la expresión de citocinas proinflamatorias. Sin embargo, el principal mecanismo en la vía inflamatoria está en relación con NF- κ B, cuya activación está mediada por el sistema ubiquitina-proteosoma. NF- κ B es inhibido al unirse con I κ B, el cual es eliminado por el proteosoma¹⁶ (Figura 1).

La relación entre POMP y el interferón es relevante en relación a la formación del inmunoproteosoma. Este complejo inmunológico se diferencia del proteosoma entre otras cosas por su expresión inducible, por lo que se ha llamado Proteosoma constitutivo (c20S) a aquel que permanece siempre expresándose sin importar el estímulo externo, a diferencia del inmunoproteosoma (i20S), cuya expresión ocurre bajo ciertos estímulos. Se ha reportado que el i20S se encuentra estimulado bajo el INF γ . Cuyo efecto está mediado directamente

por POMP. En el trabajo realizado por Heink et al¹⁷, se relacionó el efecto sobre el i20S de POMP y la subunidad inmunológica Beta5i/LMP7 (*Low molecular weight protein 7*) sobre la formación del inmunoproteosoma. INF γ induce directamente la biosíntesis de POMP y LMP7, con la consecutiva posición privilegiada de POMP para la biosíntesis del i20S. De igual manera, el silenciamiento de POMP ocasiona la fugaz aparición del proteosoma, lo cual permite generar un sistema de control eficiente y poco dañino. El INF γ también induce la formación de otras inmunosubunidades como LMP2 y MECL1. La mayor expresión de INF γ llevará entonces a la mayor expresión de POMP, LMP7 y una mayor generación de inmunoproteosoma. En condiciones específicas, este sistema favorece la respuesta inmune al cáncer y la respuesta contra agentes infecciosos virales. Además de todo, la relación entre INF γ , POMP y LMP7 parece ser selectiva, ya que sus efectos parecen ser directos e independientes de otras citocinas presentes¹⁷.

POMP EN LOS PROCESOS AUTOINFLAMATORIOS

La pérdida del control en el proceso de proteólisis, así como la alteración en los mecanismos involucrados es una característica de algunos procesos autoinflamatorios. Los defectos en el proteosoma se han asociado a síndromes inflamatorios nombrados como

PRAAS (*Proteasome associated autoinflammatory syndromes*). Estos síndromes se acompañan por inducción de estrés oxidativo y activación del retículo endoplásmico. Es interesante que en estos síndromes se puede observar un incremento en los niveles de interferón. Como hemos mencionado antes, la estimulación por interferón puede llevar a la expresión del inmunoproteosoma, que a su vez estimulará nuevamente la vía de interferón hasta que el estímulo sea cebado. POMP, es también fundamental para el ensamblaje del inmunoproteosoma. Específicamente, la alteración del inmunoproteosoma se considera la causa de la agregación proteínica, y la liberación de interferón característica de PRAAS. Cada vez se han descrito más mutaciones asociadas al inmunoproteosoma, como aquellas que ocurren en las inmunosubunidades activas del proteosoma (B1, y B5), y en POMP, la cual ha sido descrita principalmente en el síndrome KLICK (*Keratosis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing syndrome*)¹⁸. La firma de interferón ha sido tan importante en algunos de estos síndromes, que han sido considerados como interferonopatías, como ocurre en el caso de PRAAS. La función de la firma del interferón en un contexto no viral aún se encuentra en estudio, sin embargo otra alternativa que se ha considerado es la estimulación no controlada de una infección viral inicial, cuyo final no puede suceder por la ausencia de un proteosoma funcional. Otros síndromes donde se ha descrito mutaciones en POMP, con firma de interferón son el Síndrome de JMP (*Joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy*), el Síndrome de Nakajo-Nishimura y el Síndrome de CANDLE (*Cronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature*)¹⁹.

El síndrome KLICK se considera un síndrome autoinflamatorio secundario a una mutación en POMP, específicamente se ha propuesto una delección del nucleótido 1bp en los queratinocitos diferenciados, lo que ocasiona una insuficiencia del proteosoma. Estos niveles bajos de POMP ocasionan el estado inflamatorio predominante en la piel. El síndrome KLICK se caracteriza por la aparición congénica de una ictiosis generalizada, queratoderma con esclerosis palmoplantar, deformidades, y múltiples pápulas. En 1997 se propuso el acrónimo KLICK, considerándose de manera inicial un síndrome de herencia autosómica recesiva²⁰. Usando un screen genético, se demostró una delección de un nucleótido único en la porción UTR 5' del gen *POMP* en 12 pacientes con síndrome de KLICK, así como su relación con los hallazgos cutáneos y su consecutiva afectación al proteosoma²¹. Hasta hace algunos años, pocos casos con esta mutación habían sido descritos. Los datos clínicos cutáneos en KLICK se consideran

secundarios a los procesos inflamatorios que resultan de la estimulación por stress del retículo endoplásmico, el cual resulta de la insuficiencia del proteosoma. Esta insuficiencia se asocia con la estimulación del interferón y la acumulación proteínica^{22,23,24}.

Además del síndrome de KLICK y PRAAS, diversas otras enfermedades se han asociado a mutaciones en POMP. Algunos síndromes autoinflamatorios asociados al proteosoma y POMP se han descrito como PRAAS2 o PRAID (*POMP-Related autoinflammation and immune dysregulation disease*). Con respecto a PRAID, sin embargo, se considera una fisiopatología distinta, cuya disregulación inmunológica está asociada a un efecto negativo secundario a los defectos en POMP. La primera mutación reportada en PRAAS2 se reportó en el exón 5, ((mutación c.344_345insTTTGA (p.Glu115Aspfs*20)), la cual ocasiona haploinsuficiencia y deficiencia en la actividad del proteosoma. Posteriormente, se reportaron dos pacientes no relacionados con mutaciones distintas ((c.334_335delAT (p-I1e112Trpfs*3)) y ((c.342_348delinsACC(p.Phe114Leufs*18))), en cuyos casos se propuso el mecanismo de estimulación negativa, debido a un proceso de escape y decaimiento no mediado por RNAm, resultando en un ensamblaje perturbado del proteosoma. Y consideran que este proceso puede llevar a una disregulación inmunológica que involucra la autoinflamación y la autoinmunidad. Ambos casos reportados presentaron un cuadro caracterizado por inmunodeficiencia, inflamación y autoinmunidad. En ambos casos reportados, se demostró también una asociación con la liberación incrementada de interferón y la mayor expresión de estrés en retículo endoplásmico²⁵. Estos casos, sin embargo, no son los primeros que se asocian a una inmunodeficiencia. Gatz et al²⁶, describieron un paciente pediátrico con mutaciones en *POMP* y *MCM3AP* con una inmunodeficiencia y síntomas cutáneos, considerando que el efecto de la mutación en POMP estaba relacionada a su impacto en la maduración del proteosoma, y la vía de señalización de NFκB, que al estar disminuida comprometía la función de linfocitos T y B.

Algunos otros síndromes autoinflamatorios con predilección por la piel, específicamente, caracterizados por un proceso patológico de queratinización han sido descritos con el término de AiKDs (*Autoinflammatory Keratinization diseases*). Este término incluye procesos autoinflamatorios ocasionados por diferentes vías, que pueden incluir, las alteraciones en el inflammasoma, la vía de NF κB, el interferón y otro grupo de alteraciones misceláneas, incluyendo a POMP. Estas enfermedades incluyen a enfermedades como la psoriasis pustular generalizada, pustulosis palmoplantar,

impétigo herpetiforme, pitiriasis rubra pilaris, acromer-matitis continua, CARD14-asociada a erupción papu-loescamosa y otras más²⁷.

POMP EN AUTOINMUNIDAD

Como ya sabemos, el principal rol del Gen *POMP* corresponde a la maduración del proteosoma, este último encargado principalmente de reciclar y degradar proteínas innecesarias, jugando así un rol importante en la homeostasis. Recordando un poco la fisiopatología de algunas enfermedades autoinmunes tales como el lupus eritematoso sistémico (LES), ésta se centra en el mal aclaramiento de residuos apoptóticos, creando así auto-anticuerpos que reaccionan a dichas proteínas²⁸, de tal forma que, asumiendo y conociendo el rol que tiene *POMP* en la homeostasis celular, una mutación a este nivel podría condicionar la aparición del mal aclaramiento apoptótico, aunado a que si el paciente presenta factores predisponentes o bien, está expuesto a ciertos factores ambientales que pudieran jugar un rol detonador, podríamos deducir que el desenlace sería el desarrollo de alguna enfermedad autoinmune. Por otra parte, en el LES y otras enfermedades autoinmunes está demostrada la relación entre los defectos de la inmunidad innata y algunas citocinas relacionadas, sobresalido INF²⁹⁻³⁰.

Como se ha comentado antes, el papel del interferón ha sido estudiado en relación con alteraciones en la expresión de Gen *POMP*, cuya expresión puede ser incrementada o disminuida, con base en diferentes mecanismos inmunológicos, como lo describió Poli et al, en el síndrome de disregulación inmune con inmunodeficiencia y autoinmunidad²⁵. Además de los defectos en el aclaramiento apoptótico, el incremento en los niveles de interferón, los mecanismos defectuosos en la inmunidad innata y los autoanticuerpos, también se han relacionado los defectos de autoinmunidad, como el sistema de ubiquitinización³¹. Para estos diferentes mecanismos descritos es relevante el papel de la proteína *POMP*.

Por parte de nuestro equipo, se describió un caso de un paciente pediátrico con datos clínicos sugestivos de LES, cuyo comportamiento clínico agresivo no permitió su estudio a profundidad. Sin embargo, presentó una buena respuesta inicial a la terapia inmunosupresora, lo cual sugería un proceso inflamatorio sistémico autoinmune. Este paciente presentó una delección en el Gen codificante para la proteína *POMP*³².

También se han descrito alteraciones del sistema de proteosoma y ubiquitina en otras enfermedades autoinmunes, como Esclerosis Múltiple, Artritis Reumatoide y algunas miopatías, asociándose con presencia

de autoanticuerpos contra algunas subunidades del proteosoma³³⁻³⁴.

CONCLUSIÓN

Los mecanismos inmunológicos en los que la proteína *POMP* se ve involucrada son variados. Su papel en la maduración del proteosoma e inmunoproteosoma es el principal. Sin embargo, cada vez existe más evidencia sobre las alteraciones que puede ocasionar derivando en diversas enfermedades que van desde enfermedades inflamatorias, autoinflamatorias, autoinmunes e inmunodeficiencias. Consideramos que los defectos en *POMP* representan otro camino hacia la autoinmunidad, y su mayor estudio permitirá este entendimiento.

EDITOR RESPONSABLE

Dr. Zoilo Morel.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORES

IPGH Y LAAV: participaron en la búsqueda de información, redacción, y revisión del texto.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

La presente revisión fue realizada sin financiamiento proveniente de industria farmacéutica o institucional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iglesias-Gamarra Antonio, Siachoque Heber, Pons-Estel Bernardo, Restrepo José Félix, Quintana L Gerardo, Gómez Gutiérrez Alberto. Historia de la autoinmunidad. Primera Parte La inmunología ¿desde dónde y hacia dónde?. Rev.Colomb.Reumatol. [Internet]. 2009 Jan [cited 2024 May 17]; 16(1):11-31.
2. Ray D, Yung R. Immune senescence, epigenetics and autoimmunity. Clin Immunol. 2018 Nov;196:59-63. doi: 10.1016/j.clim.2018.04.002.
3. Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2023;19(8):509-24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41581-023-00720-1>
4. Yadav D, Lee JY, Puranik N, Chauhan PS, Chavda V, Jin J-O, et al. Modulating the ubiquitin-proteasome system: A therapeutic strategy for autoimmune diseases. Cells [Internet]. 2022;11(7):1093. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells11071093>
5. Gupta S, Kaplan MJ. Bite of the wolf: innate immune responses

- propagate autoimmunity in lupus. *J Clin Invest* [Internet]. 2021;131(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI144918>
6. Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol* [Internet]. 2017;18(7):716–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/ni.3731>
 7. Steinman RM, Nussenzweig MC. Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2002;99(1):351–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.231606698>
 8. POMP proteasome maturation protein [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. Nih.gov. [citado el 21 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/51371>
 9. Gómez-Martín D, Díaz-Zamudio M, Alcocer-Varela J. Ubiquitination system and autoimmunity: the bridge towards the modulation of the immune response. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2008;7(4):284–90. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2007.11.026>
 10. Adams J. The proteasome: structure, function, and role in the cell. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2003;29:3–9. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0305-7372\(03\)00081-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0305-7372(03)00081-1)
 11. Tai H-C, Schuman EM. Ubiquitin, the proteasome and protein degradation in neuronal function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2008;9(11):826–38. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2499>
 12. Fricke B, Heink S, Steffen J, Kloetzel P-M, Krüger E. The proteasome maturation protein POMP facilitates major steps of 20S proteasome formation at the endoplasmic reticulum. *EMBO Rep* [Internet]. 2007;8(12):1170–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/sj.embor.7401091>
 13. Hirano Y, Hendil KB, Yashiroda H, Lemura S-I, Nagane R, Hioki Y, et al. A heterodimeric complex that promotes the assembly of mammalian 20S proteasomes. *Nature* [Internet]. 2005;437(7063):1381–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nature04106>
 14. Spyrapopoulos L. The proteasome: More than a means to an end. *Structure* [Internet]. 2016;24(8):1221–3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.str.2016.07.005>
 15. Rousseau A, Bertolotti A. Regulation of proteasome assembly and activity in health and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2018;19(11):697–712. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41580-018-0040-z>
 16. Wang J, Maldonado MA. The ubiquitin-proteasome system and its role in inflammatory and autoimmune diseases. *Cell Mol Immunol*. 2006;3(4):255–61.
 17. Heink S, Ludwig D, Kloetzel P-M, Krüger E. IFN-gamma-induced immune adaptation of the proteasome system is an accelerated and transient response. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2005;102(26):9241–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0501711102>
 18. Morice-Picard F, Jonca N, Pichery M, Mermin D, Leauté-Labrèze C, Taïeb A, et al. KLiCK syndrome: recognizable phenotype and hot-spot POMP mutation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2017;31(3):e154–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13898>
 19. Brehm A, Ebstein F, Krüger E. Proteasomes in Autoinflammation. En: *Textbook of Autoinflammation*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 123–36.
 20. Chaves AJ, Merchán-García R, Fernández-Recio JM, Rodríguez-Nevaldo I, de Argila D. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2006;97(5):342–4. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0001-7310\(06\)73415-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0001-7310(06)73415-9)
 21. Dahlqvist J, Klar J, Tiwari N, Schuster J, Törmä H, Badhai J, et al. A single-nucleotide deletion in the POMP 5' UTR causes a transcriptional switch and altered epidermal proteasome distribution in KLiCK genodermatosis. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2010;86(4):596–603. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.02.018>
 22. Takeichi T, Akiyama M. KLiCK syndrome linked to a POMP mutation has features suggestive of an autoinflammatory keratinization disease. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11:641. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00641>
 23. Onnis G, Bourrat E, Jonca N, Dreyfus I, Severino-Freire M, Pichery M, et al. KLiCK syndrome: an unusual phenotype. *Br J Dermatol* [Internet]. 2018;178(6):1445–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.16318>
 24. Dahlqvist J, Törmä H, Badhai J, Dahl N. siRNA silencing of proteasome maturation protein (POMP) activates the unfolded protein response and constitutes a model for KLiCK genodermatosis. *PLoS One* [Internet]. 2012;7(1):e29471. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0029471>
 25. Poli MC, Ebstein F, Nicholas SK, de Guzman MM, Forbes LR, Chinn IK, et al. Heterozygous truncating variants in POMP scape nonsense-mediated decay and cause a unique immune dysregulatory syndrome. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2018;102(6):1126–42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.04.010>
 26. Gatz SA, Salles D, Jacobsen E-M, Dörk T, Rausch T, Aydin S, et al. MCM3AP and POMP mutations cause a DNA-repair and DNA-damage-signaling defect in an immunodeficient child: Human mutation. *Hum Mutat* [Internet]. 2016;37(3):257–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/humu.22939>
 27. Blicharz L, Czuwara J, Rudnicka L, Torrelo A. Autoinflammatory keratinization diseases—the concept, pathophysiology, and clinical implications. *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2023; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12016-023-08971-3>
 28. Kaul A, Gordon C, Crow MK, Touma Z, Urowitz MB, van Vollenhoven R, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers* [Inter net]. 2016;2(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrdp.2016.39>
 29. Gupta S, Kaplan MJ. Bite of the wolf: innate immune responses propagate autoimmunity in lupus. *J Clin Invest* [Internet]. 2021;131(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI144918>
 30. Caielli S, Wan Z, Pascual V. Systemic lupus erythematosus pathogenesis: Interferon and beyond. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2023;41:533–60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-101921-042422>
 31. Romo-Tena J, Rajme-López S, Aparicio-Vera L, Alcocer-Varela J, Gómez-Martín D. Lys63-polyubiquitination by the E3 ligase casitas B-lineage lymphoma-b (Cbl-b) modulates peripheral regulatory T cell tolerance in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2017;191(1):42–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/cei.13054>
 32. García-Herrera IP, Ramírez-Urbina A, Medina-Ruiz CD, Moreno-Salgado R, Aparicio-Vera LA. Infantile systemic inflammatory disease associated with a DE Novo POMP intragenic deletion. *Annals of Clinical and Medical Case Reports* [Internet]. 2023;11(09):01–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.47829/acm-cr.2023.11906>
 33. Yadav D, Lee JY, Puranik N, Chauhan PS, Chavda V, Jin JO, Lee PCW. Modulating the Ubiquitin-Proteasome System: A Therapeutic Strategy for Autoimmune Diseases. *Cells*. 2022 Mar 24;11(7):1093. doi: 10.3390/cells11071093.
 34. Behl T, Chadha S, Sachdeva M, Kumar A, Hafeez A, Mehta V, Bungau S. Ubiquitination in rheumatoid arthritis. *Life Sci*. 2020 Nov 15;261:118459. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118459>.