

Revisión

Proteosoma: su papel patogénico en las enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias

Jennifer González Vélez¹, Mariel León Bonifacio¹, Iris Paola García Herrera¹,
Luis Alberto Aparicio Vera¹

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

RESUMEN

Fecha de envío

20/09/2025

Fecha de aprobación

10/12/2025

Palabras clave

Proteasoma, proteasoma inmunitario, enfermedades autoinmunes, enfermedades autoinflamatorias.

Autor para

correspondencia

Correo electrónico:
jennifer.gonzalezve@
alumno.buap.mx
(J. González Vélez)

El proteasoma y su variante inmunoproteasoma desempeñan funciones esenciales en la degradación de proteínas intracelulares, la regulación del ciclo celular y la presentación de antígenos. Alteraciones en estos complejos se han relacionado con la patogénesis de múltiples enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias. En esta revisión sistemática se analizó la evidencia científica disponible sobre el papel patogénico del proteasoma en patologías como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, enfermedad de Sjögren, esclerosis múltiple, tiroiditis autoinmune, enfermedad inflamatoria intestinal y síndromes PRAAS, entre otros. Se destaca la participación del inmunoproteasoma en la diferenciación de linfocitos T y en la producción de citocinas proinflamatorias, así como el impacto de mutaciones genéticas en subunidades proteosómicas. Finalmente, se discute el potencial terapéutico de inhibidores del proteasoma, como bortezomib y ONX 0914, que han demostrado eficacia en modelos preclínicos, aunque requieren estudios adicionales para definir su seguridad y aplicabilidad clínica.

Proteasome: its pathogenic role in autoimmune and autoinflammatory diseases

ABSTRACT

Keywords

Proteasome, immune proteasome, autoimmune diseases, autoinflammatory diseases.

The proteasome and its immunoproteasome variant play essential roles in intracellular protein degradation, cell cycle regulation, and antigen presentation. Dysregulation of these complexes has been linked to the pathogenesis of various autoimmune and autoinflammatory diseases. This systematic review analyzed the available evidence regarding the pathogenic role of the proteasome in conditions such as rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome, Sjögren's syndrome, multiple sclerosis, autoimmune thyroiditis, inflammatory bowel disease, and PRAAS syndromes. The immunoproteasome is highlighted as a key regulator of T-cell differentiation and pro-inflammatory cytokine production, while genetic mutations in proteasome subunits have been associated with auto-inflammatory syndromes. Finally, the therapeutic potential of proteasome inhibitors such as bortezomib and ONX 0914 is discussed, showing promising preclinical results but requiring further studies to establish their safety and clinical applicability.

Corresponding author

Email:
jennifer.gonzalezve@
alumno.buap.mx
(J. González Vélez)

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

INTRODUCCIÓN

El proteasoma es un complejo proteico que se encarga de la degradación de proteínas intracelulares y está presente en el citoplasma y los núcleos de las células eucariotas. Mantener la homeostasis celular requiere de la degradación selectiva de proteínas. El sistema de ubiquitina es parte importante para la función adecuada del proteosoma. Y la regulación adecuada de ambos es fundamental también para la regulación del ciclo celular, la diferenciación celular y la presentación de antígenos por el complejo mayor de histocompatibilidad de clase I. El inmunoproteosoma representa una clase especializada de proteasoma que se encuentra de forma constitutiva en células del sistema inmunitario. Recientemente, se ha evidenciado que el inmunoproteasoma participa activamente en la fisiopatología de diversas enfermedades autoinmunes, por su importante papel en la modulación de la diferenciación de los linfocitos T cooperadores. En esta revisión resumimos información acerca del papel del proteosoma en diferentes enfermedades como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome antifosfolípidos, enfermedad de Sjögren, etc. Así como los estudios que han buscado una utilidad terapéutica al suprimir el proteosoma en estas enfermedades.

El Objetivo es realizar una revisión sistemática de la literatura científica con el propósito de analizar y sintetizar la evidencia disponible sobre el papel patogénico del proteasoma y el inmunoproteasoma en el desarrollo y progresión de enfermedades autoinmunes y autoinflammatorias. Esta revisión busca identificar los mecanismos moleculares implicados, evaluar su relevancia clínica y explorar su potencial como dianas terapéuticas.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica en la base de datos PubMed de artículos publicados antes de junio 2025, utilizándose combinaciones de palabras clave como "Proteasome", "Immunoproteasome", "Proteasome and o autoimmune diseases" y "Autoinflammatory disease". Los criterios de inclusión fueron: estudios originales, preclínicos o clínicos que abordan la función patogénica del proteasoma o inmunoproteasoma en enfermedades autoinmunes y autoinflammatorias. Se excluyeron estudios no pertinentes o revisiones narrativas sin datos primarios. Cada artículo seleccionado fue analizado para extraer información sobre:

- Alteraciones estructurales o funcionales del proteosoma/inmunoproteosoma.
- Evidencia en modelos celulares o animales.

- Evaluación de inhibidores del proteasoma o inmunoproteasoma (ej. bortezomib, ONX 0914, carfilzomib, ixazomib) y sus efectos en parámetros inmunológicos y clínicos.
- Identificación de mutaciones genéticas en subunidades proteasómicas y su asociación con síndromes autoinflammatorios.
- Impacto sobre citoquinas (IL-1 β , IL-6, IFN- γ , TNF- α , GM-CSF, IL-23, IFN- α) y poblaciones de linfocitos (Th1, Th17, Treg, CD8+, plasmocitos).

La revisión se organizó según enfermedades específicas (artritis reumatoide, lupus, esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, enfermedad inflamatoria intestinal, tiroiditis autoinmune, síndrome antifosfolípido, PRAAS) y categorías terapéuticas, combinando hallazgos descritos con evidencia preclínica y clínica donde estuviera disponible.

Proteosoma

Mantener la homeostasis celular requiere de la degradación selectiva de proteínas. En las células eucariotas, esta tarea recae en el proteosoma, que es la estructura responsable de eliminar eficientemente las proteínas mal plegadas, dañadas o aquellas que ya han cumplido su función¹.

El proteasoma es un complejo proteico que se encarga de la degradación de proteínas intracelulares y está presente en el citoplasma y los núcleos de las células eucariotas². El proteasoma 20S es un complejo en forma de barril compuesto por cuatro anillos heptaméricos (dos α y dos β). Los dos anillos exteriores consisten en subunidades α , mientras que los dos anillos interiores son de subunidades β que forman la cámara proteolítica central. Las subunidades β 1, β 2, y β 5 contienen los centros catalíticamente activos del proteasoma 20S, β 1 con actividad similar a caspasa, β 2 actividad similar a tripsina y β 5 actividad similar a quimotripsina³. Estos sitios activos están protegidos dentro de la cámara interna, evitando la degradación descontrolada de proteínas en el citoplasma circundante⁴.

Además de la degradación de proteínas controlada por la ubiquitina, el proteasoma también puede degradar proteínas con dominios desordenados de forma independiente del ATP y de la ubiquitina⁴. Asimismo, mantiene el control del ciclo celular y la diferenciación celular. Y es responsable de la generación de la mayoría de los ligandos presentes en las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad mayor clase I (MHC I).

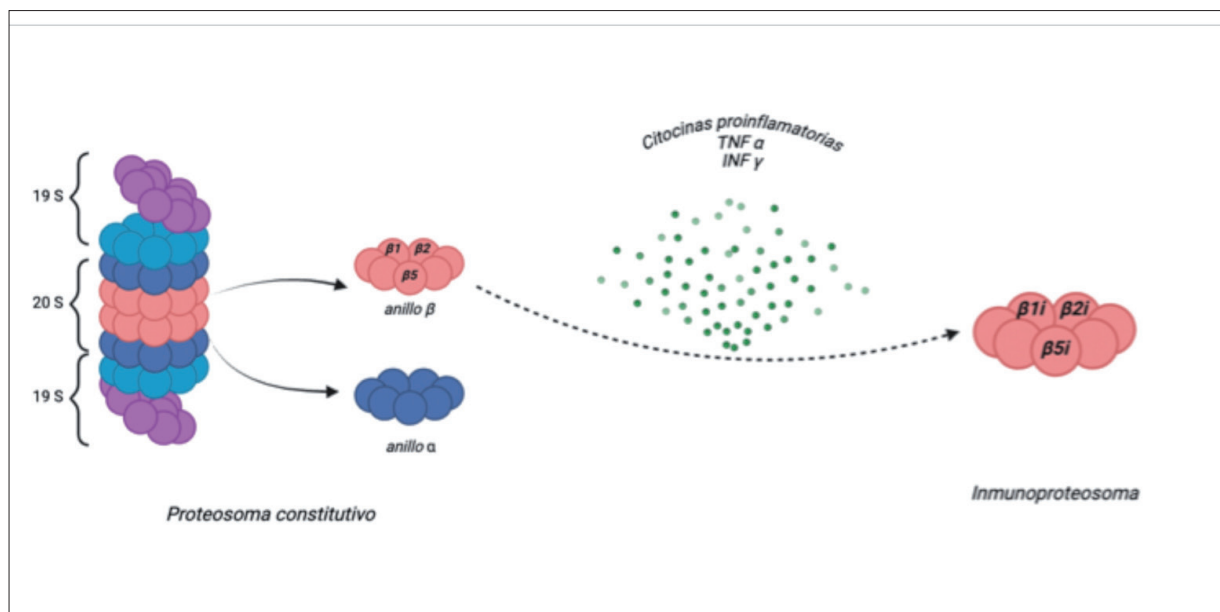


Figura 1 Estructura de un proteosoma constitutivo 20S con sus 4 anillos heptaméricos; 2 β y 2 α . Se han señalado las subunidades catalíticamente activas: $\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 5$. Por medio de estímulos proinflamatorios, como la secreción de citocinas proinflamatorias como $TNF \alpha$ e $INF \gamma$ y se induce la expresión del inmunoproteosoma. (Elaboración propia de los autores, con base en bibliografía: 4,5 y 6).

Inmunoproteosoma

El inmunoproteosoma representa una clase especializada de proteosoma que se encuentra de forma constitutiva en células del sistema inmunitario, tales como células T, células B y células presentadoras de antígeno, aunque su expresión también está mediada por citocinas proinflamatorias, como $INF\text{-}\gamma$ o $TNF\text{-}\alpha$, o en respuesta a condiciones de estrés. En cuanto a su estructura y por estímulo de estas citocinas, las tres subunidades $\beta 1$, $\beta 2$ y $\beta 5$ son reemplazadas por las inmunosubunidades $\beta 1i$ (LMP2), $\beta 2i$ (MECL1) y $\beta 5i$ (LMP7). Este reemplazo aumenta las actividades similares a la quimotripsina y la tripsina del proteasoma mientras que reduce su actividad similar a la caspasa⁴ (Figura 1).

El inmunoproteosoma contribuye de manera importante en la expansión de linfocitos T, la producción de citocinas y la diferenciación de linfocitos T cooperadores⁵. Aunque los inmunoproteosomas pueden cumplir todas las funciones estándar de los proteasomas, parecen estar especialmente adaptados para participar en el procesamiento de antígenos del MHC de clase I y la activación de linfocitos TCD8+. De esta manera, podrían contribuir al control de infecciones intracelulares mediado por linfocitos TCD8+, así como a la inmunopatogénesis de enfermedades autoinmunes⁶.

Inmunoproteosoma en enfermedades autoinmunes

Recientemente, se ha evidenciado que el inmunoproteosoma participa activamente en la fisiopatología de diversas enfermedades autoinmunes, por su importante papel en la modulación de la diferenciación de los linfocitos T cooperadores. En particular, la inhibición selectiva de la subunidad LMP7 ($\beta 5i$) ha demostrado mejorar los síntomas clínicos en modelos murinos de patologías como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico y tiroiditis de Hashimoto, entre otras⁵.

Asimismo, estudios in vitro han revelado que la inhibición o deficiencia de LMP7 suprime la diferenciación de subpoblaciones de linfocitos T proinflamatorios (Th1 y Th17), al tiempo que favorece la expansión de linfocitos T reguladores (Tregs) que suelen tener un papel más inmunoregulador con función antiinflamatoria. Además, se ha observado una reducción en la producción de citoquinas proinflamatorias; incluyendo IL-6, $INF\text{-}\gamma$, $TNF\text{-}\alpha$, GM-CSF e IL-23, tras la inhibición selectiva del inmunoproteosoma (Figura 2).

Atritis Reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune e inflamatoria crónica que afecta principalmente a las articulaciones, aunque también puede presentar manifestaciones sistémicas. Se caracteriza por una respuesta inmunológica anómala en la que el sistema

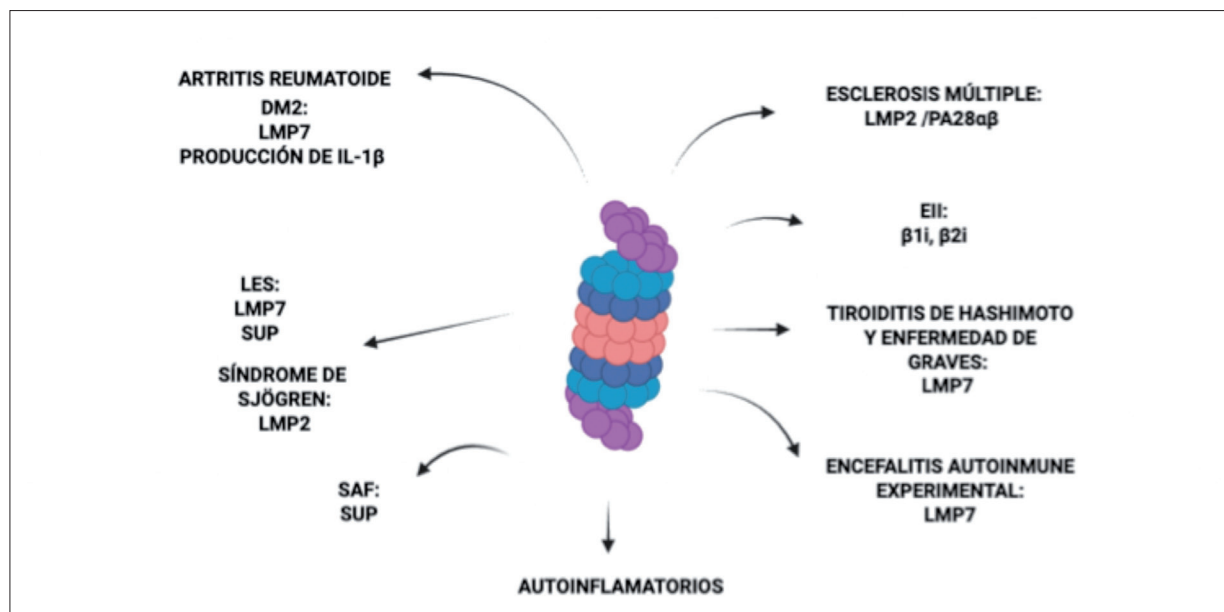


Figura 2 Proteosoma y su papel en enfermedades autoinmunes: Papel de subunidades descritas en la patogenia. Abreviaturas: LES: Lupus Eritematoso Sistémico. EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal. SAF: Síndrome antifosfolípidos SUP. Sistema de ubiquitina proteosoma. LES: Lupus Eritematoso Sistémico. EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal. SAF: Síndrome antifosfolípidos SUP. Sistema de ubiquitina proteosoma. (Elaboración propia de los autores, con base en bibliografía 4,5 y 6).

inmunitario ataca el tejido sinovial, provocando inflamación persistente, dolor, rigidez y daño progresivo en las articulaciones. En pacientes que no reciben un tratamiento oportuno y adecuado puede causar deformidades articulares, pérdida de la función y deterioro de la calidad de vida⁷.

Un elemento central en la patogénesis de la AR es el NF- κ B, cuya activación depende de la función adecuada del proteasoma. Por lo tanto, inhibir al proteosoma contribuye a disminuir la producción de IL-1 β e IL-6 en células T de estos pacientes.

Se ha evidenciado que la inhibición de la actividad del proteasoma mediante compuestos de bajo peso molecular reduce el crecimiento de las células sinoviales en AR, al impedir la degradación de la proteína p53³.

Estudios en ratones han demostrado que la inhibición de LMP7 era suficiente para detener la progresión de la enfermedad; esto tras la administración de ONX 0914, un inhibidor selectivo de esa región del inmunoproteosoma. La inhibición del inmunoproteosoma en AR también se ha asociado con una descenso en los autoanticuerpos circulantes, así como mejoría en síntomas y disminución de la inflamación⁵.

Artritis Reumatoide y diabetes tipo 2 (DT2) concomitante

La interleucina-1 β (IL-1 β), IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) son mediadores patogénicos en la AR

y que también participan en el desarrollo de la DT2. Se ha investigado que la inhibición de IL-1 podría mejorar bidireccionalmente los parámetros glucémicos e inflamatorios en pacientes con AR/DT2. Los pacientes tratados con anakinra (inhibidor de IL-1) tuvieron una reducción significativa de HbA1c% que no se observó en el grupo control de pacientes tratados con inhibidores del TNF. Así como una disminución progresiva de la enfermedad de AR⁸.

La IL-1 β puede estar regulada por el sistema ubiquitina-proteasoma; el precursor IL-1 β puede volverse inaccesible a la caspasa-1 por la adición de ubiquitina, lo que limita en consecuencia su activación. Y la producción de IL-1 β activada puede verse mejorada por la falta de ubiquitina. En este caso, se ha observado una expresión génica diferente de la vía IL-1 en el tejido sinovial de pacientes con AR/DT2 sin tratamiento previo, posiblemente relacionada con la disminución de la expresión del sistema ubiquitina-proteasoma. Estos hallazgos podrían proporcionar una posible explicación mecanicista de los beneficios clínicos observados de la inhibición de IL-1 en pacientes con AR y DT2 concomitante, ya que la reducción del sistema ubiquitina-proteasoma podría aumentar los niveles de la IL-1 β precursora y la producción de IL-1 β bioactiva, lo que convierte a esta citocina en una diana adecuada en pacientes con AR/DT2⁸.

Lupus eritematoso sistémico

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune con múltiples manifestaciones e inflamación multiorgánica, los autoanticuerpos contra proteínas nucleares son producidos por células plasmáticas de larga vida que no siempre responden bien a tratamientos convencionales dirigidos a células B. Estas células plasmáticas tienen una alta demanda de síntesis proteica, lo cual genera un exceso de proteínas mal plegadas en el retículo endoplásmico; para corregir esto, recurren a la degradación asociada al retículo endoplásmico (ERAD) para transportar estas proteínas al citosol, donde son degradadas por el proteasoma. Esto las hace especialmente vulnerables a los inhibidores del proteasoma³.

En modelos murinos de LES, inhibir específicamente el inmunoproteasoma (IP) redujo la producción de IFN- α ³. En estudios de este tipo, se ha demostrado que la inhibición de LMP7 bloqueó la producción de IFN- α en más del 90%, mientras que la inhibición selectiva de $\beta 5$ no alteró la liberación de citocinas⁹.

El interferón tipo I, particularmente el IFN- α , ha sido identificado como un mediador clave en la patogénesis del lupus eritematoso sistémico (LES). Su producción, principalmente por células dendríticas plasmacitoides, desencadena una activación sostenida del sistema inmunológico innato que se refleja en una característica "interferon signature" a nivel génico en los pacientes con LES. Esta señalización aberrante favorece la maduración de células presentadoras de antígenos, la producción de autoanticuerpos y la formación de complejos inmunes, los cuales perpetúan un ciclo inflamatorio-autoinmune. Además, los neutrófilos, a través de la liberación de trampas extracelulares (NETs), contribuyen a la amplificación de esta respuesta inflamatoria, exacerbando el daño tisular. La evidencia acumulada posiciona al eje del interferón tipo I como una diana terapéutica central en el abordaje del LES¹⁰. Además, se encontró que en tejidos afectados por nefritis lúpica hay una disminución de PA28 γ , un activador del proteasoma. Como la forma de proteasoma potenciada por PA28 γ acelera el recambio de STAT3 fosforilado, su deficiencia probablemente contribuye a la disfunción de este regulador, exacerbando el proceso patológico del LES³.

Enfermedad de Sjögren

En la enfermedad de Sjögren, la respuesta autoinmune provoca una inflamación crónica de las glándulas salivales y lagrimales, ya sea de forma aislada o junto a otras enfermedades autoinmunes¹¹.

La expresión de la subunidad LMP2 ($\beta 1i$) del inmunoproteasoma en estos pacientes se encuentra disminuida en las glándulas salivales, sin embargo, su ARNm se encuentra elevado, especialmente en células B, lo que parece indicar un incremento del recambio proteico y se asoció con una menor sensibilidad a la inhibición del proteosoma³. El papel del proteasoma en la patología se confirma en modelos animales, donde inhibir su función previene el desarrollo de la enfermedad, impidiendo la diferenciación de Th17 y la infiltración linfocítica de las glándulas³.

De igual manera, una variante en el gen PSMB11 (que codifica la subunidad $\beta 5t$ del timoproteasoma) se ha relacionado con el síndrome de Stevens-Johnson. Cuando esta variante se introduce en ratones, se observan alteraciones como una disminución de la selección positiva de los linfocitos T y un cambio en su repertorio de receptores de linfocitos T CD8+³.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Tanto la colitis ulcerosa (CU) como en la enfermedad de Crohn (EC), presentan inflamación crónica recurrente del intestino y activación sostenida de la vía NF- κ B. Se ha encontrado que las subunidades $\beta 1i$ y $\beta 2i$ de IP se expresan constitutivamente en el colon de pacientes con EC y en menor medida en aquellos con CU. Se ha propuesto que la presencia de IP en pacientes con EII favorece la degradación de I κ B α , promoviendo así la activación excesiva de la activación de NF- κ B³.

La expresión y actividad de la subunidad IP en EC podrían estar involucradas en la inmunopatogénesis. Sin embargo, un papel destacado del IFN- γ (conocido por inducir la formación de IP) en la EC limita las conclusiones extraídas de estos estudios ex vivo. Las inhibiciones panespecíficas del proteasoma como las específicas de IP redujeron la inflamación intestinal en ratones. No obstante, para el enfoque dirigido, es necesario una inhibición dual de al menos dos subunidades de IP³.

Esclerosis múltiple

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria crónica del sistema nervioso central que provoca desmielinización y daño neuronal, siendo la forma más común de autoinmunidad en el SNC.

Se ha detectado una elevada acumulación de la subunidad LMP2 y del complejo activador PA28 $\alpha\beta$ tanto en células inmunes como en oligodendrocitos presentes en las lesiones de EM³.

Asimismo, una variante del gen PSMB9 confiere un menor riesgo de desarrollar EM. Se considera que este efecto protector se debe a que modifica los péptidos derivados de la mielina presentados por moléculas MHC de clase I.³

En modelos murinos de encefalomiелitis autoinmune experimental (EAE), que simulan la patología de la EM, la inhibición general del proteasoma impide el desarrollo de la enfermedad tras la inoculación de antígenos o células T específicas CD4+ o CD8+. Además, la supresión selectiva de las subunidades LMP2 y LMP7 también reproduce estos efectos protectores³.

Síndrome antifosfolípidos

El síndrome antifosfolípidos (SAF) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por la presencia de trombosis arterial, venosa o microvascular, complicaciones en el embarazo o manifestaciones no trombóticas, en pacientes que presentan anticuerpos antifosfolípidos (aFL) de forma persistente, principalmente se describe anticuerpos anticardiolipina, anti-b2GPI y anticoagulante lúpico¹².

La fisiopatología del SAF se explica mediante el modelo del “segundo golpe”; esta explica que los aFL son necesarios para el desarrollo del síndrome, pero solo se vuelven patógenos cuando existen factores adicionales, como predisposición genética, infecciones, inflamación o el uso de anticonceptivos orales con estrógenos. Los aFL se unen a fosfolípidos o a proteínas que se asocian con fosfolípidos, lo que desencadena la activación de monocitos, neutrófilos, células endoteliales y plaquetas. Esta activación estimula vías de señalización intracelular, como NF-κB y p38/MAPK, e inhibe factores reguladores, lo que aumenta la liberación de moléculas inflamatorias y procoagulantes como el factor tisular (TF), interleucinas 1 y 8 (IL-1, IL-8) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α). Este proceso también implica la interacción con receptores específicos en la superficie celular, como los TLR 2 y 4, el receptor de apolipoproteína E2 (apoER2) y la anexina A2. Además, los complejos formados entre la β2-glicoproteína I (β2GPI) y los anticuerpos anti-β2GPI pueden inducir trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), las cuales favorecen la agregación plaquetaria y la activación endotelial in vitro, amplificando así el estado proinflamatorio y procoagulante característico del SAF¹².

Los monocitos de pacientes con SAF muestran una mayor expresión de caspasa-1 y NLRP3, lo que indica una activación inflamatoria crónica en estos individuos.

Tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de graves

La tiroiditis de Hashimoto y la enfermedad de Graves son enfermedades autoinmunes que afectan la glándula tiroides. En la enfermedad de Graves, la presentación de antígenos de clase II a las células T CD4+ activan a las células B provocando la producción de autoanticuerpos que estimulan el receptor de tirotrópina. Mientras en la tiroiditis de Hashimoto que es mediada por células, la presentación de antígenos a través de moléculas MHC de clase I y II a células T CD4+ y CD8+ facilita la generación de linfocitos T citotóxicos específicos del antígeno⁵.

Se han hecho investigaciones sobre el inhibidor inmunoproteosómico ONX 0914, que administrado en una dosis de 25 mg/kg dos veces por semana logró reducir significativamente la inflamación tiroidea en modelos murinos de tiroiditis de Hashimoto, aunque su efecto sobre los niveles de autoanticuerpos antitiroglobulina fue limitado. Estos resultados sugieren que ONX 0914 podría modular la respuesta inmunitaria celular asociada a la enfermedad, aunque a dosis altas también podría afectar al proteasoma constitutivo, lo que plantea consideraciones importantes para su uso terapéutico. Por el contrario, ONX 0914 no mostró eficacia en el modelo murino con la enfermedad de Graves, ya que no revelaron ningún efecto de la inhibición de LMP7⁵.

Encefalomiелitis autoinmune experimental

Es un modelo animal de esclerosis múltiple (EM) que comparte características clínicas y patológicas con esta compleja enfermedad crónica inmunomediada del sistema nervioso central en humanos. Se ha observado que la inhibición del inmunoproteasoma con el inhibidor selectivo de LMP7, ONX 0914, atenuó la progresión de la enfermedad tras la inducción activa y pasiva de EAE, tanto en la EAE inducida por la glicoproteína de oligodendrocito de mielina (MOG)₃₅₋₅₅ como por la proteína proteolipídica (PLP)₁₃₉₋₁₅₁⁵.

Síndrome autoinflamatorios: Síndrome Prass, Gen Pomp

Los defectos en el proteosoma se han asociado a síndromes inflamatorios nombrados como PRAAS (Proteasome associated autoinflammatory syndromes), los cuales inducen estrés oxidativo y activación del retículo endoplásmico, asimismo, se puede observar un incremento en los niveles de interferón. La alteración del inmunoproteosoma se considera la causa de la agregación proteica, y la liberación de interferón característica

de PRAAS¹³.

En 2010 se identificó por primera vez una conexión entre la disfunción del proteasoma y la inflamación crónica, al descubrirse mutaciones de pérdida de función en el gen PSMB8 en pacientes con síndromes autoinflamatorios. Estos pacientes presentaban síntomas como contracturas articulares, atrofia muscular, anemia microcítica y lipodistrofia asociada a paniculitis, lo que llevó a denominar inicialmente a estos trastornos como síndromes JMP. Posteriormente, se hallaron mutaciones adicionales en el mismo gen en pacientes con manifestaciones clínicas similares. A lo largo del tiempo, se han utilizado diversos nombres para describir estas afecciones, incluyendo el síndrome de Nakajo-Nishimura (NNS), el síndrome autoinflamatorio japonés con lipodistrofia (JASL) y el síndrome de dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y fiebre elevada (CANDLE). Dado que todos estos síndromes comparten una causa genética común, se agruparon bajo la denominación de síndromes autoinflamatorios asociados al proteasoma (PRAAS)³. Los pacientes que lo presentan, tienen manifestaciones clínicas como fiebre recurrente, eritema nodular, pérdida de tejido adiposo (lipoatrofia), atrofia muscular y esteatosis hepática. Asimismo, pueden presentar miositis, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar y calcificaciones cerebrales. Y se puede observar transaminitis y niveles fluctuantes de anticuerpos ANA¹⁴.

PRAAS puede heredarse de manera dominante y recesiva y no se ha reportado correlación entre genotipo y fenotipo. Las mutaciones heterocigóticas en PSMB8, combinadas con variantes deletéreas en genes que codifican otras subunidades del proteasoma, como B7 (PSMB4), a3 (PSMA3), B1i (PSMB9), B2i (PSMB10), PSMA5 (a5) y PSMC5 (Rtp6), pueden causar formas digénicas de PRAAS. También se han descrito mutaciones heterocigóticas en PSMB9 (B1i - G156D) y en el gen POMP de forma dominante¹⁴.

El ensamblaje de los proteasomas está coordinado por proteínas chaperonas y la proteína de maduración del proteasoma (POMP)¹⁴. POMP se considera como una proteína de membrana del retículo endoplásmico, cuya función no requiere ningún otro complejo proteico. Su interacción con pre $\beta 5$ también puede interactuar con algunas subunidades alfa, como alfa 3, 4 y 7; alfa 7 parece participar en el ensamblaje del anillo alfa del proteosoma. Y es codificada por el gen POMP localizado en el cromosoma 13 (13q12.3)¹³.

Algunas patologías inflamatorias se han relacionado con alteraciones en POMP, principalmente por defectos en el ensamblaje del proteosoma y su papel en

la regulación y modulación de la respuesta inmune e inflamatoria. Por ejemplo, el síndrome KLiCK (Kerato-sis linearis with ichthyosis congenita and sclerosing syndrome) se considera un síndrome autoinflamatorio secundario a una mutación en POMP que propone una delección del nucleótido 1bp en los queratinocitos diferenciados generando una insuficiencia del proteosoma. Estos niveles bajos de POMP ocasionan el estado inflamatorio predominante en la piel¹³.

Utilidad de inhibición del proteosoma en tratamientos

Los inhibidores del proteasoma son herramientas esenciales para la investigación biomédica. En la última década, se han desarrollado inhibidores altamente específicos de sitios activos individuales y de los distintos sitios activos del inmunoproteasoma específico del tejido linfoide¹⁵.

Estudios previos demostraron que estos compuestos inducen apoptosis de forma selectiva en células tumorales, lo que impulsó el desarrollo del bortezomib, aprobado en 2004 para tratar el mieloma múltiple. Posteriormente, inhibidores de segunda generación como carfilzomib e ixazomib fueron aprobados en la década de 2010. Y marizomib, otro inhibidor del proteasoma, está actualmente en evaluación clínica para el mieloma múltiple y el glioblastoma. Las células de mieloma son particularmente susceptibles a estos inhibidores debido a su producción masiva de inmunoglobulinas, lo que sobrecarga su sistema de calidad proteica¹⁵.

La mayoría de los inhibidores del proteasoma conocidos fueron inicialmente diseñados para bloquear el sitio $\beta 5$, con actividad similar a la quimotripsina. Sin embargo, a concentraciones elevadas también afectan otros sitios activos $\beta 1$ y $\beta 2$. Y es que el impulso principal para desarrollar inhibidores específicos de sitio permeables a las células surgió de la necesidad de comprender si la inhibición combinada de los sitios $\beta 1$ y $\beta 2$ con el sitio $\beta 5$ contribuye a la actividad antitumoral de estos compuestos¹⁵. Si bien los inhibidores iniciales se dirigían al sitio $\beta 5$, investigaciones demostraron que bloquear también $\beta 1$ o $\beta 2$ potencia el efecto citotóxico en células tumorales¹⁶.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Los autores han contribuido de forma equitativa en el diseño del estudio, recolección y análisis de datos, interpretación de resultados y redacción del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no contar con algún conflicto de interés.

FINANCIAMIENTO

La presente revisión no contó con algún tipo de patrocinio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Śledź P, Baumeister W. Structure-driven developments of 26S proteasome inhibitors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* [Internet]. 2016;56(1):191–209. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124727>.
2. Tanaka K. The proteasome: overview of structure and functions. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* [Internet]. 2009;85(1):12–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2183/pjab.85.12>.
3. Goetzke CC, Ebstein F, Kallinich T. Role of proteasomes in inflammation. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(8):1783. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10081783>.
4. Abi Habib J, Lesenfans J, Vigneron N, Van den Eynde BJ. Functional differences between proteasome subtypes. *Cells* [Internet]. 2022;11(3):421. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells11030421>.
5. Basler M, Mundt S, Bitzer A, Schmidt C, Groettrup M. The immunoproteasome: a novel drug target for autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4 Suppl 92):S74-9.
6. van den Eshof BL, Medfai L, Nolfi E, Wawrzyniuk M, Sijts AJAM. The function of immunoproteasomes-an immunologists' perspective. *Cells* [Internet]. 2021;10(12):3360. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells10123360>.
7. Alivernini S, Firestein GS, McInnes IB. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity* [Internet]. 2022;55(12):2255–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2022.11.009>.
8. Ruscitti P, Currado D, Rivelles F, Vomero M, Navarini L, Cipriani P, et al. Diminished expression of the ubiquitin-proteasome system in early treatment-naïve patients with rheumatoid arthritis and concomitant type 2 diabetes may be linked to IL-1 pathway hyper-activity; results from PEAC cohort. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2024;26(1):171. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13075-024-03392-9>.
9. Ichikawa HT, Conley T, Muchamuel T, Jiang J, Lee S, Owen T, et al. Beneficial effect of novel proteasome inhibitors in murine lupus via dual inhibition of type I interferon and autoantibody-secreting cells. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012;64(2):493–503. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/art.33333>.
10. Crow MK. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J Immunol* [Internet]. 2014;192(12):5459–68. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.1002795>.
11. Witte T. Sjögren's syndrome. *Z Rheumatol* [Internet]. 2019;78(6):511–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00393-019-0625-8>.
12. Wang H, Tan Y, Liu Q, Yang S, Cui L. Ubiquitin-proteasome system: a potential participant and therapeutic target in antiphospholipid syndrome. *Front Immunol* [Internet]. 2025;16:1523799. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2025.1523799>.
13. Aparicio-Vera LA, García-Herrera IP. GEN POMP: acerca de su participación en los mecanismos de autoinmunidad e inflamación. *Rev parag reumatol* [Internet]. 2024;10(1):30–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18004/rpr/2024.10.01.30>.
14. Mendonça LO, Frémond M-L. Interferonopathies: From concept to clinical practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2024;38(3):101975. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.berh.2024.101975>.
15. Kisselev AF. Site-specific proteasome inhibitors. *Biomolecules* [Internet]. 2021;12(1):54. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/biom12010054>.
16. Weyburne ES, Wilkins OM, Sha Z, Williams DA, Pletnev AA, de Bruin G, et al. Inhibition of the proteasome β 2 site sensitizes triple-negative breast cancer cells to β 5 inhibitors and suppresses Nrf1 activation. *Cell Chem Biol* [Internet]. 2017;24(2):218–30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2016.12.016>.