

miRNAs: una nueva mirada de la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada

Fabián Vega T.⁽¹⁾, Nathaly Elizalde A.⁽¹⁾, Rodrigo A. Valenzuela B.⁽²⁾, Cristhian A. Urzua S.⁽³⁾, Loreto Cuitiño T.^(1,4)

⁽¹⁾Laboratorio de Enfermedades Sistémicas y Autoinmunes Oculares, Departamento de Oftalmología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

⁽²⁾Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad de Aysén

⁽³⁾Facultad de Medicina, Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo

⁽⁴⁾Servicio de Oftalmología, Hospital Clínico Universidad de Chile

SUMMARY

Vogt-Koyanagi-Harada disease (VKH) is an autoimmune multisystemic syndrome that includes bilateral intraocular inflammation, associated with exudative retinal detachments, and systemic manifestations in the auditory, integumentary, and central nervous systems. The frequency of VKH disease in the world is variable, but in Santiago, Chile, it causes approximately 17% of non-infectious uveitis, an incidence 2 to 3-fold greater than in the USA or European countries. The evidence shows that the pathogenesis of VKH would be caused by cell-mediated autoimmunity directed against melanocytes present in the uveal tissue. CD4+ T lymphocytes (especially hyperactivity of Th17 and Th1 cells), B lymphocytes, cytokines (e.g., TGF- β , IL-2, IL-6, IL-23 and INF- γ) and chemokines appear to play an important role in the development of VKH. Several lines of evidence support that the pathogenesis of uveitis observed in VKH involves an altered pattern of micro-ribonucleic acids (miRNA) expression, driving the loss of immunological tolerance. In this review, we discuss the evidence related to regulation and altered expression of miRNA associated with Vogt-Koyanagi-Harada and other autoimmune diseases.

Fecha recepción: septiembre 2021 | Fecha aceptación: febrero 2022

INTRODUCCIÓN

La uveítis constituye un factor importante de la enfermedad ocular, causando entre el 5-10% de la discapacidad visual a nivel global⁽¹⁾. Además, hasta el 35% de los pacientes con uveítis sufren una pérdida visual significativa, incluso llegando a la ceguera⁽¹⁾. La uveítis se caracteriza por inflamación de las diferentes capas de la úvea, la cual está com-

puesta por el iris, cuerpo ciliar y la coroides^(2,3) y puede clasificarse, en términos generales según la etiología de la inflamación, en infecciosa, no infecciosa (UNI) y síndrome enmascarada. Este último corresponde a un grupo de varias enfermedades oculares que parecen ser uveítis; sin embargo, corresponden a otras patologías, generalmente linfomas, leucemias y otras enfermedades neoplásicas⁽⁴⁾.

Las UNI están principalmente relacionadas con afecciones autoinmunes multisistémicas, o bien, son consideradas idiopáticas⁽²⁾. Entre los principales diagnósticos de uveítis no infecciosa se incluyen la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), la enfermedad de Behçet (BD, del inglés *Behçet disease*), la oftalmía simpática, la sarcoidosis, los síndromes de punto blanco y la uveítis asociada a HLA-A29. En Chile no existen estudios epidemiológicos al respecto; sin embargo, se estableció en un centro terciario de referencia Santiago, que el VKH es la causa de aproximadamente un 17% del total de casos de uveítis atendidos en ese centro⁽⁵⁾. Actualmente, la uveítis se clasifica de acuerdo con las estructuras anatómicas comprometidas en uveítis anterior, intermedia, posterior o panuveítis^(2,3,5). La presentación clínica es variable y los síntomas pueden incluir visión borrosa, dolor ocular, fotofobia y discapacidad visual significativa^(2,3,5), caracterizado por un curso de recaída-remisión, lo que dificulta el tratamiento de la UNI.

ENFERMEDAD DE VOGT-KOYANAGI-HARADA

Se describen más de 30 subtipos de entidades uveíticas y un reciente estudio de nuestro grupo, en un centro terciario de referencia, mostró que la enfermedad de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) representa alrededor del 17,2% de los casos de uveítis, siendo la condición más frecuente en este centro⁽⁵⁾. La enfermedad de VKH es una afección inflamatoria multisistémica que afecta a los ojos, el sistema nervioso central y la piel, con una panuveítis granulomatosa bilateral caracterizada por una afectación ocular posterior, con desprendimiento de retina exudativo^(2,3,6). La etiología y la patogenia del VKH no se comprenden completamente; sin embargo, se acepta que implica el reconocimiento por parte de los linfocitos T-CD4+ de antígenos asociados a la melanina, como TRP1 o melan-A^(6,7). Estos antígenos se encuentran al nivel de los ojos, meninges y piel. Una muy buena fuente de

estos antígenos a nivel ocular son las células epiteliales pigmentadas de la retina (EPR). Estas células tienen una función homeostática, debido a su papel en la fagocitosis de conos y bastones, además de ser presentadora de antígenos^(7,8). En pacientes con VKH se ha observado montículos elevados de EPR, con infiltración de células inflamatorias, como linfocitos T y macrófagos, entre el EPR y la membrana de Bruch⁽⁸⁾.

La enfermedad de VKH afecta tanto a hombres como a mujeres adultas; sin embargo, afecta predominantemente a mujeres entre 20 y 50 años, principalmente en poblaciones de piel altamente pigmentada, como por ejemplo asiáticos, norteafricanos, hispanos y algunos nativos de América del Sur, mientras que es poco común en los caucásicos^(9,10).

El tratamiento de VKH apunta a reducir la inflamación, siendo el pilar del tratamiento el uso temprano de corticosteroides (CS) sistémicos en altas dosis, con el fin de prevenir la recaída y mejorar los síntomas con un menor tiempo de tratamiento^(11,12). Los pacientes VKH que conservan la inflamación activa y/o desarrollan complicaciones que amenazan la visión, requieren una terapia más agresiva, incluyendo el uso de inmunosupresores (IMT), como mofetil micofenolato, azatioprina, metotrexato, ciclosporina A, entre otros, o de agentes biológicos, como anticuerpos anti-TNF- α ^(9,13-15). Desafortunadamente, la reactivación de la uveítis es común durante la disminución de los medicamentos inmunosupresores. Incluso en algunos casos, los pacientes con VKH evidencian una inflamación subclínica persistente y su determinación puede ser un desafío para el clínico. Actualmente, hay una falta de parámetros precisos para predecir la probabilidad de reactivación clínica, la respuesta al tratamiento o la actividad inflamatoria, que son factores determinantes para la resolución apropiada de la enfermedad y, por lo tanto, para el pronóstico visual^(14,16).

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD VKH

El VKH ha sido reconocido como una enfermedad autoinmune, causada por una reacción de las células inmunes contra tejido pigmentado y caracterizada por la infiltración de linfocitos T y B en la coroides en torno a los melanocitos^(7,8). Estudios con el objetivo de determinar los autoantígenos asociados a la enfermedad han encontrado que diversos epítomos de proteínas relacionadas con el metabolismo de pigmentos son los principales blancos de la respuesta inmune en pacientes con VKH^(8,17). Dentro de las proteínas que parecen tener un papel relevante como autoantígeno se encuentran la tirosinasa (TYR), las proteínas 1 y 2 relacionada a TYR (TRP1 y TRP2), MART-1/melan-A y Pmel17/gp100⁽¹⁰⁾.

La inmunopatogénesis del VKH, así como en otras enfermedades autoinmunes (EAs), se debe a la respuesta inmune mediada por células T aberrantes dirigida contra antígenos propios. La actividad de células T contra un blanco en específico depende de células dendríticas (CD) que actúan como presentadoras de antígeno profesionales, las cuales también han sido implicadas en el VKH^(6,7,10,17-19).

Dependiendo de las señales proporcionadas por las CD, las células T-CD4+, llamadas también linfocitos T-helper (Th), pueden diferenciarse en una variedad de subtipos característicos, entre los cuales se destacan los de tipo 1 (Th1) y 17 (Th17) que se caracterizan por la producción de interferón (IFN)- γ e interleuquina (IL)-17, respectivamente^(18,20,21). Por otro lado, aproximadamente del 5% al 10% de la subpoblación de células T-CD4+ de la sangre periférica humana expresa CD25 (cadena del receptor de IL-2) y de estas células solo el 1% al 2% expresan niveles altos de CD25, las que se denominan células T reguladoras (Treg)⁽²²⁾, y son fundamentales para mantener la tolerancia inmu-

ne y prevenir las EAs mediante la producción de IL-10, TGF- β o por supresión dependiente de contacto⁽¹⁸⁾. En pacientes con VKH se ha descrito la coexistencia de las respuestas celulares mediadas por Th1 y Th17, donde los niveles elevados de citoquinas (IL-6, IL-17, IL-23, IFN- γ y TNF- α) en el humor acuoso se correlacionan significativamente con la actividad de la enfermedad⁽²³⁾. Además, el perfil de linfocitos periféricos de los pacientes con VKH activo ha mostrado un mayor porcentaje de población Th1 y Th17, asociado con niveles plasmáticos más altos de IL-17, IL-23, IL-6 y TGF- β , y con niveles más bajos de IL-10 e IL-27, en comparación con pacientes con VKH inactivos^(17,19,21). Específicamente la IL-23 se encuentra aumentada en pacientes con VKH activo y su administración aumenta la secreción de IL-17 e IFN- γ en linfocitos T-CD4+ in vitro^(19,24).

PAPEL DE LOS MICRO ARNs (miRNAs) EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Los micro ARNs (miRNAs, del inglés *micro-ribonucleic acids*) son ARNs no codificantes, es decir, que a diferencia de los ARNs mensajeros (mRNA) no contienen información que codifique para una proteína⁽²⁵⁾. Los miRNAs pueden regular la expresión de una amplia variedad de genes a través de múltiples mecanismos; sin embargo, el mejor entendido y el que tendría una mayor significancia biológica depende del reconocimiento de los blancos por parte de los miRNAs⁽²⁵⁾. Este reconocimiento muchas veces es imperfecto, lo que amplía el espectro de posibles blancos y efectos de los miRNAs. Dado el potencial que tienen los miRNAs de regular la expresión génica, un desequilibrio en su propia expresión puede conllevar a alteraciones en funciones fundamentales de las células y de ese modo contribuir al desarrollo de enfermedades⁽²⁶⁻²⁸⁾. En el último tiempo se ha estudiado el rol de los miRNAs en el desarrollo de EAs⁽²⁶⁻²⁸⁾. La relevancia de estas moléculas radica en su capacidad de regular

la expresión y la actividad de proteínas blanco que promueven o inhiben la inflamación y que regulan la función de las células inmunes. La literatura presenta varios reportes de miRNAs alterados en EAs que conllevan a alteraciones funcionales en células inmunes, favoreciendo la inflamación, como miR-10a, miR-21, miR-22, miR-23b, miR-140, miR-155 y miR-552 en pacientes con artritis reumatoide y miR-23b y miR-120 en lupus eritematoso sistémico. Estos ejemplos y algunos otros se resumen en la Tabla 1, en la cual se presenta evidencia del rol de los miRNAs en la desregulación inmune que conduce a inflamación y autoinmunidad.

miRNAs EN LA ENFERMEDAD DE VKH Y OTRAS UVEÍTIS

Algunos estudios han evidenciado una expresión alterada de los miRNAs en diferentes afecciones oculares, incluyendo cataratas, miopía, retinoblastoma, degeneración macular relacionada con la edad, melanoma uveal, glaucoma y uveítis⁽³⁸⁻⁴¹⁾; sin embargo, el rol de los miRNAs en la enfermedad de VKH ha sido pobremente descrito, pese a que su papel ha sido ampliamente estudiado en otras formas de uveítis, principalmente en BD^(39,40).

Un estudio reciente sugiere un ciclo de retroalimentación entre TLR1/2 y TLR4 aumentando la expresión de miR-155 y de citoquinas inflamatorias, incluyendo IL-1 β , lo que luego produce un aumento en la expresión de miR-146a, llevando finalmente a la disminución de la expresión de citoquinas en pacientes con uveítis activa⁽³⁸⁾. Por otro lado, destaca un estudio holandés en el que se evaluaron pacientes con uveítis de diversa localización anatómica, con enfermedad activa y sin recibir terapia inmunomoduladora por 3 meses⁽³⁹⁾. Mediante cuantificaciones por qPCR multiplex, se determinó una serie de miRNAs asociados a uveítis, entre ellos miR-29a, miR-140, miR-193, miR-223 y miR-491⁽³⁹⁾. Adicionalmente, se determinó que este grupo de

miRNAs regula una serie de genes implicados tanto en la respuesta inmune como en la regulación metabólica, como son las proteínas MAP quinasa, PI3 quinasa y AKT⁽³⁹⁾. En un estudio realizado en pacientes con uveítis activa asociada a BD, se observó que presentan una baja expresión de miR-155 en células mononucleares de sangre periférica y en subpoblaciones celulares, entre ellas linfocitos T-CD4+ y CD derivadas de monocitos, en comparación con individuos control o pacientes con BD con uveítis inactiva⁽⁴⁰⁾. Los bajos niveles de miR-155 favorecen la expresión de intermediarios en vías de señalización proinflamatorias, lo cual contribuye a un fenotipo de CD que tiene un mayor potencial de gatillar la diferenciación de linfocitos Th17⁽⁴⁰⁾. Así también, los pacientes con oftalmopatía asociada a enfermedad de Graves presentan niveles plasmáticos bajos de miR-146a comparados con individuos sanos o pacientes con enfermedad de Graves sin oftalmopatía⁽⁴¹⁾. Además, determinaron que la expresión de este miRNA se correlaciona inversamente con la concentración de IL-17 en suero de pacientes con oftalmopatía de Graves⁽⁴¹⁾.

En su conjunto, la evidencia actual sustenta un papel importante de los miRNAs en el desarrollo de EAs, uveítis en general y por supuesto, en VKH. Este vínculo sugiere que un desbalance en la expresión de ciertos miRNAs podría mediar el desarrollo o la progresión de VKH e incluso su respuesta al tratamiento, pudiendo ser incluidos los miRNAs como parámetros precisos para predecir la probabilidad de reactivación clínica o de responder al tratamiento farmacológico. Cabe mencionar; sin embargo, que los estudios que describen el papel de los miRNAs en la enfermedad de VKH se han desarrollado mayoritariamente en población china, particularmente en pacientes de etnia Han y además, se han obtenidos resultados contradictorios en cuanto a la relación de ciertos miRNAs con la enfermedad de VKH^(40,42,43). Por un lado, el grupo de Yang ha descrito que no existe diferencia en la ex-

Tabla 1. Principales miRNAs descritos en patologías autoinmunes e inflamatorias y sus respectivos blancos en seres humanos

miRNA	Enfermedad	Blanco directo	Ref.
miR-10a ↓	Artritis reumatoide	TBX5 (factor transcripcional proinflamatorio)	29
miR-21 ↑	Psoriasis (epidermis lesional vs no lesional), artritis reumatoide	STAT5 (factor transcripcional proinflamatorio)	31
miR-22 ↓	Artritis reumatoide	Cyr61 (estimulador de la actividad inflamatoria de macrófagos y tejido sinovial)	29
miR-23b ↓	Artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico	TAB2, TAB3, IKK- α (transducción señales de TLR, activación de NF- κ B y MAPK)	32
miR-140 ↓	Artritis reumatoide	TLR4 (receptor tipo Toll)	30
miR-155 ↑	Artritis reumatoide	SOCS1 (represor expresión citoquinas proinflamatorias) SHIP1 (inhibidor de activación inmune mediada por PI3K) SMAD2 (vía señalización TGF- β)	33
miR-210 ↑	Lupus eritematoso sistémico	FOXP3 (regulador maestro de la diferenciación de linfocitos T-helpers)	34
miR-522 ↑	Artritis reumatoide	SOCS3 (represor expresión citoquinas proinflamatorias)	35
Familia let-7 ↑	Nefritis lúpica	A20/TNFAIP3 (inhibidor de la activación de NF- κ B)	36,37
Let-7c ↓	Miastenia gravis	IL-10 (citoquina antiinflamatoria y estimuladora de linfocitos B)	

presión de miR-155 y miR146a en pacientes VKH comparados con controles sanos, pero sí al comparar pacientes BD con controles sanos⁽⁴⁰⁾. Por otro lado, el mismo grupo ha publicado contradictoriamente que miR-146a confiere predisposición a presentar la enfermedad de VKH, no así la BD^(42,43). En síntesis, a la fecha los reportes encontrados en la literatura son poco precisos y además no existen reportes en individuos chilenos o latinoamericanos que presenten la enfermedad de VKH y que relacionen la expresión de los miRNAs y la presentación y/o progresión de la enfermedad.

Por otro lado, varios estudios han sugerido que podría haber un factor genético asociado al desarrollo de VKH, incluyendo variantes de genes codificantes para miRNAs. Es importante considerar esta variable precisamente por la elevada frecuencia de pacientes con VKH que existe en la población chilena con uveítis⁽⁵⁾. En este contexto, se ha establecido que los pacientes con VKH de una cohorte china (n= 1.243), presentan un mayor número de copias (CNV, del inglés *copy number variation*) del gen de miR-23a, lo que se traduce en un aumento en los niveles de expresión de

miR-23a, acompañado de un aumento en los niveles de expresión de IL-6 en células mononucleares⁽⁴²⁾. Este estudio además describe que la sobreexpresión inducida de miR-23a en células ARPE-19, una línea celular de EPR (uno de los blancos propuestos en VKH), causa un incremento en la producción de IL-6 e IL-8, por lo que esta alteración genética podría ser un factor desencadenante del VKH al crear un ambiente proinflamatorio en el tejido retinal⁽⁴²⁾. En este mismo estudio, se encontró que un elevado CNV del gen de miR-146a y que un bajo CNV del gen de miR-301a se asocian a VKH, aunque el efecto biológico o inflamatorio de estas variaciones no fue investigado⁽⁴²⁾. El mismo grupo en otra de sus publicaciones describe una asociación significativa entre un menor CNV de miR-146a y un mayor CNV de miR-301a con la presentación de uveítis anterior aguda con o sin espondilitis anquilosante⁽⁴⁴⁾, contrario a lo observado en pacientes con VKH en el estudio previo. En base a lo anterior, la relación entre CNV de miR-146a y miR-301a con uveítis en general no está claramente determinada. Una posibilidad es que el CNV de miR-146a y miR-301a guarde relación con las diferencias anatómicas de cada una de las uveítis descritas, es decir, los cambios asociados a uveítis anterior aguda versus los cambios asociados a la uveítis en VKH, que se origina en el polo posterior. Sin embargo, esta relación es imposible de corroborar sin estudiar los mecanismos que rigen las bases biológicas de esta asociación. Se ha observado que miR-301a puede favorecer el desarrollo de linfocitos Th17 a través de la regulación de SNIP 1 y PIAS3, sugiriendo que su desregulación puede producir un desbalance inmunológico^(49,50). Por otro lado, se ha descrito que la presencia de un polimorfismo de un solo nucleótido en el gen de miR-182 (rs76481776) guarda relación con la presentación de la enfermedad de VKH⁽⁴⁵⁾. Los autores demuestran que existe un significativo aumento en la expresión de miR-182 en casos que presentan el genotipo TT/CT en comparación con aquellos que presentan el

genotipo CC en linfocitos T-CD4+, indicando una asociación de este genotipo, y por ende de miR-182 y la presentación de la enfermedad de VKH. Además, describen que individuos sanos que portan el genotipo CC tienen una menor expresión de miR-182 en linfocitos T-CD4+ activados, sugiriendo que este miRNA podría participar en mecanismos de regulación postactivación, el cual estaría mermado por la presencia de dos copias del alelo C⁽⁴⁵⁾. En concordancia, se ha descrito que miR-182 regula la expresión de diferentes componentes de la vía de señalización gatillada por la activación del receptor de linfocitos T durante la presentación de antígenos o de autoantígenos en el caso de autoinmunidad, favoreciendo el desarrollo de linfocitos Th17⁽⁴⁸⁾.

Independiente de la posible asociación genética entre los miRNAs y el desarrollo de la enfermedad de VKH, algunos estudios han evaluado la presencia de cambios en la expresión de los miRNAs en células inmunes de estos pacientes. Por ejemplo, los linfocitos T-CD4+ de pacientes con VKH presentan una menor expresión de miR-20a comparado con individuos sanos⁽⁴⁶⁾. Cabe destacar que se encontró que estos menores niveles de miR-20a se asocian a una hipermetilación del promotor del gen de miR-20a en pacientes con VKH activo⁽⁴⁶⁾, indicando que otros mecanismos epigenéticos pueden mediar la asociación entre los miRNAs y VKH. Los autores también determinaron que miR-20a previene la inducción patogénica de Th17 a través del efecto regulatorio de este miRNA sobre la quimioquina CCL1 y oncostatina M⁽⁴⁶⁾. Asakage y colaboradores son los que han realizado, hasta la fecha, el estudio más detallado sobre la relación entre los miRNAs y VKH. En este estudio, incluyeron a pacientes con un diagnóstico claro de VKH, BD y sarcoidosis que presenten una uveítis activa y que no hayan recibido terapia antiinflamatoria o biológica durante los últimos 6 meses. De estos pacientes, se obtuvo RNA total de suero y la detección de

los miRNAs se realizó, utilizando la tecnología de microarreglos. Al comparar el perfil de expresión de los miRNAs en pacientes de cada enfermedad, se encontró que las tres enfermedades comparten una serie de miRNAs que están aumentados o disminuidos respecto a un grupo control sano⁽⁴⁷⁾. Más aún, los autores también hallaron una serie de miRNAs cuya expresión se encuentra alterada exclusivamente en 1 o 2 de estas patologías y que el perfil de expresión global de los miRNAs es distintivo para cada una de las enfermedades⁽⁴⁷⁾. Ellos finalmente postulan que el miRNA let-7g-3p es el mejor miRNA predictor para la enfermedad de VKH. Generaron, utilizando inteligencia artificial, un panel de miRNAs que permitiría el diagnóstico específico de cada una de las patologías. Lo anterior sugiere que existe un patrón de expresión alterado de los miRNAs que es único para cada uno de los tipos de uveítis, incluyendo VKH, sustentando su uso como posibles biomarcadores. Una recapitulación de los principales miRNAs cuya expresión desregulada ha sido descrita en VKH se encuentran en la Tabla 2.

CONCLUSIÓN

La enfermedad de VKH es causada por una respuesta autoinmune y es una de las causas más frecuente de uveítis en un centro de atención terciaria de nuestro país. Los miRNAs son moléculas que controlan la función inmune y un desequilibrio en su expresión o regulación podría provocar una función incorrecta de las células

inmunes, conllevando al inicio de enfermedades de carácter inmunológico e incluyendo al VKH y otras patologías autoinmunes.

La evidencia presentada indica que los pacientes con VKH presentan alteraciones genéticas o epigenéticas que se podrían asociar a una expresión alterada de los miRNAs, lo que jugaría un papel esencial en la desregulación inmune involucrada en la enfermedad. Algunos de estos miRNAs, como miR-20a y miR-23a que muestran una asociación con VKH, presentan efectos sobre la función de células inmunes, favoreciendo el desarrollo de inflamación y de una respuesta autoinmune, característica de la enfermedad, como lo son la producción de citoquinas proinflamatorias en EPR y el desarrollo de linfocitos Th17. Otros, como miR-155 y miR-301, requieren de mayor estudio de modo de poder establecer el mecanismo y la relación causal mediante la cual contribuyen al VKH. No obstante, la evidencia existente en otras enfermedades sustenta su rol inmunomodulatorio y que su alteración podría participar y/o contribuir al desarrollo del VKH. En conjunto, los estudios en la materia sugieren que los cambios en la expresión de miRNAs asociada a VKH conllevaría a alteraciones inmunológicas, particularmente al desarrollo de respuestas Th17, la cual favorecería el desarrollo de la enfermedad. Dada esta relación, los miRNAs constituirían un potencial marcador molecular que permitiría la identificación de pacientes con VKH y podrían constituir posibles blancos terapéuticos a futuro.

Tabla 2. Principales miRNAs alterados en VKH y otras uveítis

miRNA	Enfermedad	Blanco directo	Ref.
miR-20a ↓	Vogt-Koyanagi-Harada	CCL1 (quimioquina que inhibe la expresión de IL-17) OSM (regulador de la expresión de citoquinas proinflamatorias)	46
miR-23a ↑	Vogt-Koyanagi-Harada	IL-6 (citoquina proinflamatoria y posible blanco terapéutico)	42
miR-146a ↑	Uveítis anterior no infecciosa	CD80 (coestimulador expresado en células presentadoras de antígeno)	38,42,43
	Vogt-Koyanagi-Harada	PRKCE (proteína quinasa que participa en la activación inmune) VASN (regulador de la señalización de TGF-β)	
miR-155 ↑	Uveítis anterior no infecciosa	SOCS1 (reprime expresión citoquinas proinflamatorias)	38
miR-155 ↓	Enfermedad de Behçet	SHIP1 (inhibidor de activación inmune mediada por PI3K)	40
	Vogt-Koyanagi-Harada	SMAD2 (vía señalización TGF-β)	
miR-182 (rs76481776 alelo C)	Vogt-Koyanagi-Harada	CD3δ (subunidad estructural de CD3) IL-2Rα (subunidad del receptor de IL-2) ITK (quinasa río abajo del Receptor de linfocito T) NFATc3 (factor transcripcional que regula la expresión de IL-2 y otras citoquinas) FOXO1 (factor transcripcional que promueve la supervivencia de linfocitos T)	45,48
mir-301a	Vogt-Koyanagi-Harada	PIAS3 (E3 SUMO ligasa que regula la actividad de factores transcripcionales) SNIP1 (participa en el <i>splicing</i> de pre-mRNA y biogénesis de miRNA)	43,49,50
let-7g-3p (buen predictor de VKH)	Vogt-Koyanagi-Harada	Desconocido	47

REFERENCIAS

1. Foster CS, Kothari S, Anesi SD, Vitale AT, Chu D, Metzinger JL *et al.* The Ocular Immunology and Uveitis Foundation preferred practice patterns of uveitis management. *Surv Ophthalmol* 2016;61:1-17.
2. Nussenblatt RB. The natural history of uveitis. *Int Ophthalmol* 1990;14:303-8.
3. Jabs DA, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT; Standardization of Uveitis Nomenclature (SUN) Working Group. Standardization of uveitis nomenclature for reporting clinical data. Results of the First International Workshop. *Am J Ophthalmol* 2005;140:509-16.
4. Kubicka-Trzaska A, Romanowska-Dixon B. Malignant uveitis masquerade syndromes. *Klin Oczna* 2008;110:199-202.
5. Liberman P, Gauro F, Berger O, Urzua CA. Causes of uveitis in a tertiary center in Chile: a cross-sectional retrospective review. *Ocul Immunol Inflamm* 2015;23:339-45.
6. Moorthy RS, Inomata H, Rao NA. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995;39:265-92.
7. Sugita S, Sagawa K, Mochizuki M, Shichijo S, Itoh K. Melanocyte lysis by cytotoxic T lymphocytes recognizing the MART-1 melanoma antigen in HLA-A2 patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int Immunol* 1996;8:799-803.
8. Sugita S, Takase H, Taguchi C, Imai Y, Kamo K, Kawaguchi T *et al.* Ocular infiltrating CD4+ T cells from patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease recognize human melanocyte antigens. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2547-54.
9. Silpa-Archa S, Silpa-Archa N, Preble JM, Foster CS. Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: Perspectives for immunogenetics, multimodal imaging, and therapeutic options. *Autoimmun Rev* 2016;15:809-19.
10. Greco A, Fusconi M, Gallo A, Turchetta R, Marinelli C, Macri GF *et al.* Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Autoimmun Rev* 2013;12:1033-8.
11. Read RW, Yu F, Accorinti M, Bodaghi B, Chee SP, Fardeau C *et al.* Evaluation of the effect on outcomes of the route of administration of corticosteroids in acute Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Am J Ophthalmol* 2006;142:119-24.
12. Jap A, Luu CD, Yeo I, Chee SP. Correlation between peripapillary atrophy and corticosteroid therapy in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Eye (Lond)* 2008;22:240-25.
13. Urzua CA, Velasquez V, Sabat P, Berger O, Ramirez S, Goecke A *et al.* Earlier immunomodulatory treatment is associated with better visual outcomes in a subset of patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Acta Ophthalmol* 2015;93:e475-480.
14. Valenzuela RA, Flores I, Urrutia B, Fuentes F, Sabat PE, Llanos C *et al.* New pharmacological strategies for the treatment of non-infectious uveitis. a minireview. *Front Pharmacol* 2020;11:655.
15. Valenzuela RA, Flores I, Pujol M, Llanos C, Carreño E, Rada G *et al.* Definition of uveitis refractory to treatment: a systematic review in the absence of a consensus. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;4:1-6.
16. Van Denderen JC, Visman IM, Nurmohamed MT, Suttorp-Schulten MS, van der Horst-Bruinsma IE. Adalimumab significantly reduces the recurrence rate of anterior uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2014;41:1843-8.

17. Damico FM, Cunha-Neto E, Goldberg AC, Iwai LK, Marin ML, Hammer J *et al.* T-cell recognition and cytokine profile induced by melanocyte epitopes in patients with HLA-DRB1*0405-positive and -negative Vogt-Koyanagi-Harada uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:2465-71.
18. Obreque J, Vega F, Torres A, Cuitino L, Mackern-Oberti JP, Viviani P *et al.* Autologous tolerogenic dendritic cells derived from monocytes of systemic lupus erythematosus patients and healthy donors show a stable and immunosuppressive phenotype. *Immunology* 2017;152:648-59.
19. Chi W, Yang P, Li B, Wu C, Jin H, Zhu X *et al.* IL-23 promotes CD4⁺ T cells to produce IL-17 in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1218-24.
20. Liang L, Peng XY, Wang H. The lymphocyte subsets in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Int J Ophthalmol* 2019;12:207-11.
21. Wang C, Tian Y, Lei B, Xiao X, Ye Z, Li F *et al.* Decreased IL-27 expression in association with an increased Th17 response in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:4668-75.
22. Chen L, Yang P, Zhou H, He H, Ren X, Chi W *et al.* Diminished frequency and function of CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells associated with active uveitis in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:3475-82.
23. El-Asrar AM, Struyf S, Kangave D, Al-Obeidan SS, Opdenakker G, Geboes K *et al.* Cytokine profiles in aqueous humor of patients with different clinical entities of endogenous uveitis. *Clin Immunol* 2011;139:177-84.
24. Wang C, Wang L, Hu J, Li H, Kijlstra A, Yang P. Increased expression of IL-23 receptor (IL-23R) in Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease. *Curr Eye Res* 2018;43:1369-73.
25. Wei JW, Huang K, Yang C, Kang CS. Non-coding RNAs as regulators in epigenetics (Review). *Oncol Rep* 2017;37:3-9.
26. Rupaimoole R, F.J. Slack. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16:203-22.
27. Salvi V, Gianello V, Tiberio L, Sozzani S, Bosisio D. Cytokine targeting by miRNAs in autoimmune diseases. *Front Immunol* 2019;10:15.
28. Singh RP, Massachi I, Manickavel S, Singh S, Rao NP, Hasan S *et al.* The role of miRNA in inflammation and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2013;12:1160-5.
29. Hussain N, Zhu W, Jiang C, Xu J, Wu X, Geng M *et al.* Down-regulation of miR-10a-5p in synoviocytes contributes to TBX5-controlled joint inflammation. *J Cell Mol Med* 2018;22:241-50.
30. Li H, Guan SB, Lu Y, Wang F. MiR-140-5p inhibits synovial fibroblasts proliferation and inflammatory cytokines secretion through targeting TLR4. *Biomed Pharmacother* 2017;96:208-14.
31. Dong L, Wang X, Tan J, Li H, Qian W, Chen J *et al.* Decreased expression of microRNA-21 correlates with the imbalance of Th17 and Treg cells in patients with rheumatoid arthritis. *J Cell Mol Med* 2014;18:2213-24.
32. Zhu S, Pan W, Song X, Liu Y, Shao X, Tang Y *et al.* The microRNA miR-23b suppresses IL-17-associated autoimmune inflammation by targeting TAB2, TAB3 and IKK- α . *Nat Med* 2012;18:1077-86.
33. Li X, Tian F, Wang F. Rheumatoid arthritis-associated microRNA-155 targets SOCS1 and upregulates TNF- α and IL-1 β in PBMCs. *Int J Mol Sci* 2013;14:23910-21.

34. Garchow B, Maque Acosta Y, Kiriakidou M. HIF-1 α and miR-210 differential and lineage-specific expression in systemic lupus erythematosus. *Mol Immunol* 2021;133:128-34.
35. Wang X, Si X, Sun J, Yue L, Wang J, Yu Z. miR-522 modulated the expression of proinflammatory cytokines and matrix metalloproteinases partly via targeting suppressor of cytokine signaling 3 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *DNA Cell Biol* 2018;37:405-15.
36. Liu J, Zhu L, Xie GL, Bao JF, Yu Q. Let-7 miRNAs Modulate the activation of NF- κ B by targeting TNFAIP3 and are involved in the pathogenesis of lupus nephritis. *PLoS One* 2015;10:e0121256.
37. Jiang L, Cheng Z, Qiu S, Que Z, Bao W, Jiang C *et al.* Altered let-7 expression in myasthenia gravis and let-7c mediated regulation of IL-10 by directly targeting IL-10 in Jurkat cells. *Int Immunopharmacol* 2012;14:217-23.
38. O'Rourke M, Trenkmann M, Connolly M, Fearon U, Murphy CC. Novel gene targets for miRNA146a and miRNA155 in anterior uveitis. *Br J Ophthalmol* 2019;103:279-85.
39. Verhagen FH, Bekker CPJ, Rossato M, Hiddingh S, de Vries L, Devaprasad A *et al.* A disease-associated MicroRNA cluster links inflammatory pathways and an altered composition of leukocyte subsets to noninfectious uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018 Feb 1;59:878-88.
40. Zhou Q, Xiao X, Wang C, Zhang X, Li F, Zhou Y *et al.* Decreased microRNA-155 expression in ocular Behcet's disease but not in Vogt Koyanagi Harada syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5665-74.
41. Wei H, Guan M, Qin Y, Xie C, Fu X, Gao F, Xue Y. Circulating levels of miR-146a and IL-17 are significantly correlated with the clinical activity of Graves' ophthalmopathy. *Endocr J* 2014;61:1087-92.
42. Hou S, Ye Z, Liao D, Bai L, Liu Y, Zhang J *et al.* miR-23a, miR-146a and miR-301a confer predisposition to Vogt-Koyanagi-Harada syndrome but not to Behcet's disease. *Sci Rep.* 2016;6:20057.
43. Zhou Q, Hou S, Liang L, Li X, Tan X, Wei L *et al.* MicroRNA-146a and Ets-1 gene polymorphisms in ocular Behcet's disease and Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Ann Rheum Dis* 2014;73:170-6.
44. Yang L, Du L, Yue Y, Huang Y, Zhou Q, Cao S *et al.* miRNA copy number variants confer susceptibility to acute anterior uveitis with or without ankylosing spondylitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58:1991-2001.
45. Yu H, Liu Y, Bai L, Kijlstra A, Yang P. Predisposition to Behcet's disease and VKH syndrome by genetic variants of miR-182. *J Mol Med (Berl)* 2014;92:961-7.
46. Chang R, Yi S, Tan X, Huang Y, Wang Q, Su G *et al.* MicroRNA-20a-5p suppresses IL-17 production by targeting OSM and CCL1 in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol* 2018;102:282-90.
47. Asakage M, Usui Y, Nezu N, Shimizu H, Tsubota K, Yamakawa N *et al.* Comprehensive miRNA analysis using serum from patients with noninfectious uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61:4.
48. Soheilifar MH, Vaseghi H, Seif F, Ariana M, Ghorbanifar S, Habibi *et al.* Concomitant overexpression of mir-182-5p and mir-182-3p raises the possibility of IL-17-producing Treg formation in breast cancer by targeting CD3d, ITK, FOXO1, and NFATs: A meta-analysis and experimental study. *Cancer Sci* 2021;112:589-603.

49. Mycko MP, Cichalewska M, Machlanska A, Cwiklinska H, Mariasiewicz M, Selmaj KW. MicroRNA-301a regulation of a T-helper 17 immune response controls autoimmune demyelination. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109:E1248-57.
50. He C, Shi Y, Wu R, Sun M, Fang L, Wu W *et al.* miR-301a promotes intestinal mucosal inflammation through induction of IL-17A and TNF- α in IBD. *Gut* 2016;65:1938-50.

CORRESPONDENCIA

Dra. Loreto Cuitiño Tride
Servicio de Oftalmología
Hospital Clínico Universidad de Chile
Dr. Carlos Lorca Tobar 999, Independencia
E-mail: lcuitino@hcuuch.cl
Fono: 562 2977 0265

