



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

VÍAS INMUNOMETABÓLICAS
CELULARES EN LA PATOGENIA DE
LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: UN
SCOPING REVIEW

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INMUNOLOGÍA

JENNY ANALI YAFAC SERRANO
FRANZ DIEGO ZEVALLOS ZUÑIGA

LIMA – PERÚ

2025

ASESOR

PhD. Claudia Inés Gloria Machicado Rivero

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. DENIS HELAN CASTILLO PAREJA

PRESIDENTE

DRA. NANCY CHILE ANDRADE

VOCAL

MG. MARCO ANTONIO ISAIAS CABELLO NAPURI

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A nuestro maestro, Dr. Carlos Huanqui Guerra,
por su lucha incansable y su pasión por la
Inmunología y Reumatología.

AGRADECIMIENTOS.

A nuestras familias, por la paciencia, fuerza y amor
constante.

A la Dra. Claudia Inés Gloria Machicado Rivero,
por su meticulosa atención al detalle y su oportuna
ayuda, han sido pilares para el desarrollo de este
trabajo.

A nuestro docente, Dr. José Aguilar Olano, por ser
fuente de inspiración.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Trabajo de investigación Autofinanciado.



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

VÍAS INMUNOMETABÓLICAS CELULARES EN LA PATOGENIA DE LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO: UN SCOPING REVIEW

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
INMUNOLOGÍA

JENNY ANALI YAFAC SERRANO
FRANZ DIEGO ZEVALLOS ZUÑIGA



Informe estándar

Informe en inglés no disponible

5% Similitud estándar

Fuentes

Mostrar las fuentes solapadas

1 Trabajos del estudiante

Universidad Peruana Cayetano

3 bloques de texto 97 palabras coinciden

2 Internet

repositorio.upch.edu.pe

3 bloques de texto 53 palabras coinciden

3 Internet

www.coursehero.com

3 bloques de texto 31 palabras coinciden

4 Internet

secipe.org

1 bloques de bloques 14 palabras coinciden

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN
ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	01
II.	OBJETIVOS.....	05
	Objetivo general	05
	Objetivos específicos	05
III.	DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	06
	Búsqueda de artículos.....	06
	Criterios de inclusión y exclusión.....	06
	Selección de artículos	07
	Vías inmunometabólicas aberrantes en macrófagos.....	10
	Vías inmunometabólicas aberrantes en neutrófilos.....	13
	Vías inmunometabólicas aberrantes en células dendríticas.....	17
	Vías inmunometabólicas aberrantes en linfocitos T.....	21
	Vías inmunometabólicas aberrantes en linfocitos B.....	23
IV.	CONCLUSIONES	34
V.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35

RESUMEN

Lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica. Según reportes del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), la tasa de mortalidad estandarizada es tres veces más alta para los pacientes con LES, respecto a la población general. La patogenia es compleja por lo que el estudio requiere de múltiples alcances incluida la biología molecular y los estudios ómicos como la metabolómica. Esta última permite detectar diferencias en los perfiles metabólicos de las muestras biológicas analizadas, por lo que resulta útil para describir las alteraciones bioquímicas del LES, lo cual pueda servir para explicar la disfunción de las células del sistema inmunológico que, contribuyen al desarrollo de la enfermedad. Esta revisión exploratoria busca identificar las principales vías inmunometabólicas aberrantes ocurridas en los linfocitos B, T, macrófagos, neutrófilos y células dendríticas (CD) involucradas en la patogenia de LES, utilizando las bases de datos electrónicas Medline/Pubmed, Lilacs, ScienceDirect, Scielo y Cochrane. Se encontró que las principales vías inmunometabólicas involucradas en la patogenia de LES son: vía glicolítica, vía de fosforilación oxidativa, vía de oxidación de ácidos grasos y la vía de la diana mamífera de la rapamicina (mTOR). Se concluye que el conocimiento de la interfaz inmune-metabólica de las vías descritas puede ser aprovechada para la mejor cognición de la fisiopatología de la enfermedad y su aprovechamiento en la posibilidad de nuevas terapéuticas para LES.

PALABRAS CLAVE

Lupus eritematoso sistémico, metabolómica, inmunometabolismo, patogenia.

ABSTRACT

Systemic lupus Erythematosus (SLE) is a prototype autoimmune disease, according to Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the standardized mortality ratio is three times higher among SLE patients than among those in the general population. The pathogenesis is complex, so the study requires multiple approaches, including molecular biology and omics studies such as metabolomic. This last one, can detect differences in the metabolite metabolic profiles of the biological samples analyzed, so it is useful to describe the biochemical alterations of SLE, which may serve to explain the dysfunction of the immune cells that contribute to the development of the disease. This scoping review searched to identify the main aberrant immunometabolic pathways occurring in B cells and T cells, macrophages, neutrophils and dendritic cells (DCs) involved in the pathogenesis of SLE, using the electronic databases Medline/Pubmed, Lilacs, ScienceDirect, Scielo and Cochrane. The main immunometabolic pathways involved in SLE pathogenesis were found to be: glycolytic pathway, oxidative phosphorylation pathway, fatty acid oxidation pathway and the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. It is concluded that the knowledge of the immune-metabolic interface of the described pathways can be exploited for a better cognition of the pathophysiology of the disease and its potential use in the new therapeutics for SLE.

KEYWORDS

Systemic lupus Erythematosus, metabolomic, immunometabolism, pathogenesis. (MeSH).

I. INTRODUCCIÓN

LES es una enfermedad autoinmune compleja que presenta una variedad de síntomas y signos que hacen difícil su diagnóstico y manejo. En esta patología se ve alterada la inmunidad tanto celular como humoral, lo cual conduce al sistema inmune a la producción de anticuerpos frente a tejidos propios. Por ello, los tratamientos buscan menguar esta actividad autoinmune para evitar daño sistémico que puede alterar la calidad de vida o incluso llevar a la muerte al paciente.

Su prevalencia a nivel mundial varía dependiendo del grupo étnico y/o zona geográfica. Sin embargo, el estimado global es de 43.7 casos por cada 100,000 personas. Además, se observan diferencias en otras variables como el sexo, la enfermedad afecta más a mujeres que a varones, en una relación promedio de 9:1. Respecto al grupo etario, LES afecta principalmente a personas jóvenes durante sus años reproductivos (15 a 44 años). La incidencia global de LES se ha estimado en 5.14 personas por cada 100,000 por año (entre 1.4 a 15.13 personas), reportándose mayor incidencia en Europa y menor en Asia central. (1).

En Sudamérica se cuentan con pocos estudios de incidencia y prevalencia, han sido realizados principalmente en Argentina, Brasil, Colombia, Ecuador y Venezuela, con prevalencias reportadas entre 24 a 126 personas por cada 100,000 personas por año e incidencias reportadas entre 1 a 8 casos por cada 100,000 personas por año (2). En Perú, sólo se encuentra reportada la prevalencia que va de 50 a 70 casos por cada 100,000 habitantes según la página web del ministerio de salud y el repositorio institucional de EsSALUD.

La patogenia no está completamente definida; a pesar de ello, se sabe que existe una alteración de la inmunidad tanto humoral como celular, desencadenada por una falla en la tolerancia inmunológica. La producción de autoanticuerpos, en particular los anticuerpos antinucleares (ANAs), son un hallazgo casi universal en los pacientes con LES. Autoanticuerpos dirigidos contra una amplia diversidad de antígenos celulares (aproximadamente 180) han sido reportados (3).

El LES afecta en forma sistémica al organismo incluyendo piel, articulaciones, sistema nervioso, riñón, etc., lo cual puede generar daño orgánico terminal y/o muerte (4). Afecta negativamente las actividades cotidianas de la vida de los pacientes, su productividad en el trabajo e incluso la elección en sus carreras (5).

Al encontrarse con sospecha clínica de LES se debe ejecutar una serie de exámenes laboratoriales con la finalidad de confirmar el diagnóstico, confirmar el grado de severidad y órgano de afectación para dar un tratamiento inmunosupresor. Esto último trae consigo efectos secundarios que, también pueden comprometer la vida del paciente como las infecciones, las cuales suelen ser muy severas y ante las cuales se hace muy difícil dilucidar si se trata de un cuadro de actividad de la enfermedad o no. Otro problema asociado con los tratamientos para LES, ocurre en las mujeres en edad fértil, que ven comprometidas su fertilidad y maternidad pues algunos de los medicamentos son citotóxicos y el embarazo, puede inducir actividad de la enfermedad. Debido a los efectos tóxicos de la terapéutica, los objetivos han cambiado en los últimos 20 años, mientras que en el pasado el único objetivo era la supervivencia del paciente, los esfuerzos actuales están dirigidos hacia la reducción de los efectos adversos de la medicación, evitar o retrasar el daño orgánico y mejorar la calidad de vida del paciente (6).

Las ciencias ómicas surgen en consecuencia de los avances de la biología y sus técnicas permiten el estudio de moléculas presentes a nivel celular, tisular, etc., tanto de forma aislada, así como en relación e interacción con el medio y entre ellas. El sufijo “oma” deriva de “cromosoma” e incluye un conjunto completo de campos biológicos como la genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica. Las ómicas describen tecnologías experimentales de alto rendimiento que proporcionan herramientas para poder monitorear enfermedades a nivel molecular, centrándose en el análisis de gran cantidad de datos (7). Dentro de ellas, la metabolómica se encarga de la obtención y análisis de los metabolitos de un sistema biológico (muestras biológicas) y de su interpretación (8). La emergencia de la metabolómica de alto rendimiento data de los años 2000. Sin embargo, no fue hasta el 2010 que los estudios de metabolómica con más de 1000 muestras empezaron a aparecer en la literatura. (9).

Provenientes de muestras biológicas humanas, aproximadamente 3000 -5000 metabolitos han sido detectados, de los cuales la mayoría han sido identificados. Los metabolitos pueden ser endógenos (por ejemplo, lípidos, proteínas o carbohidratos) o exógenos como drogas, contaminantes ambientales o toxinas (10).

El inmunometabolismo es definido como “los cambios en las vías metabólicas intracelulares de las células inmunes que alteran su función” o “la interfase de la respuesta inmune y metabólica en la enfermedad” (11). Actualmente es claro que las vías inmunometabólicas tienen un rol protagónico en la respuesta inflamatoria del hospedero (12).

Concretamente, los estudios metabolómicos han logrado determinar metabolitos alterados en LES en un intento de encontrar relación entre dichas moléculas y la patogénesis de LES, como por ejemplo el incremento de la glicólisis y el sistema de la fosforilación oxidativa (OXPHOS) en los linfocitos T CD4+ disfuncionales de los pacientes. En LES, las aberraciones en las principales vías inmunometabólicas generan alteración en la función de los macrófagos, células dendríticas, linfocitos T y B (13).

Además de comprometerse el metabolismo glucídico, también se ha involucrado otro tipo de metabolitos como los aminoácidos, incluyendo la depleción de triptófano en los pacientes con LES, lo cual predispone a las células inmunológicas a la producción excesiva de interferón tipo I (IFN I), citoquina clave en la patogenia de LES (14). Además del LES, los estudios ómicos también han sido aplicados a otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide y esclerosis múltiple (15).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Como se ha descrito, LES es una enfermedad con fisiopatología tanto en la inmunidad celular como humoral. La patogenia clásica de la enfermedad se ha concentrado en la descripción de genes involucrados, el papel hormonal, los factores ambientales y las aberraciones inmunológicas. De éstas, las más concertadas son la activación y diferenciación anormal de las células del sistema inmune, la excesiva producción de citoquinas proinflamatorias, la activación del sistema del complemento y la formación de inmunocomplejos, todo lo cual es responsable del proceso inflamatorio sostenido y del daño orgánico. A pesar de la

gran evolución en el conocimiento de la patogenia de LES, a la actualidad su fisiopatología inicial exacta sigue sin definirse y continúa siendo una enfermedad con extensa morbi-mortalidad, con diagnósticos tardíos y terapias con especificidad insuficiente que derivan en la generación de gran cantidad de efectos adversos.

Las ciencias ómicas, al ser herramientas experimentales que permiten monitorear enfermedades a nivel molecular, son una ventana de oportunidad para tener un conocimiento más pulcro de la patogenia de la enfermedad, con la posibilidad que estos conceptos sean la base de estudios clínicos futuros que, permitan métodos de diagnóstico más específicos y terapias más adecuadas que, deriven en un mejor manejo de la enfermedad.

Por lo expuesto, esta revisión exploratoria busca responder a la pregunta de investigación: ¿Cuáles son las vías inmunometabólicas alteradas a nivel celular descritas en la patogenia de LES?

II. OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar las vías inmunometabólicas celulares alteradas descritas en la patogenia de LES, a través de una búsqueda exploratoria de la literatura.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar las principales vías inmunometabólicas patogénicas en macrófagos, neutrófilos y células dendríticas de la patogenia del LES.
- b) Reconocer las principales vías inmunometabólicas aberrantes en linfocitos T y B en la patogenia de LES.

c) Describir las modificaciones metabólicas farmacológicas de uso posible en las vías inmunometabólicas patogénicas alteradas en LES encontradas en literatura.

III. DESARROLLO DEL ESTUDIO

3.1 Diseño del estudio.

Nuestro protocolo ha sido redactado utilizando la estructura sugerida por las guías PRISMA-ScR, para la realización de Scoping Reviews (16).

3.2 Criterios de elegibilidad de las publicaciones.

Para la selección de los artículos a incluir en la revisión, se consideraron los siguientes criterios de inclusión:

1. Artículos escritos en inglés y español.
2. Artículos publicados entre los años 2010 y 2024.
3. Artículos originales.
4. Artículos que incluyan aspectos metabolómicos específicamente desarrollados en LES.

Los criterios de exclusión de los artículos son:

1. Artículos que no cumplan con las normas de ética para la investigación.
2. Artículos del tipo Meta-análisis y Revisión Sistemática.
3. Reviews.
4. Artículos que no cumplan con rigor científico.

3.3 Fuentes de información.

Para la realización de este trabajo de investigación se ejecutó una búsqueda exhaustiva de artículos científicos en las bases de datos Medline/Pubmed, Lilacs, ScienceDirect, Scielo y Cochrane, utilizando los términos MeSH: “Metabolomic and Systemic Lupus Erythematosus”, en combinación con términos relacionados hacia nuestros objetivos específicos como “Metalobome”, “Pathogenesis” y “Immunomediated cells”, donde la fórmula establecida fue “Systemic Lupus Erythematosus, /immunology” o “Systemic Lupus Erythematosus, /metabolism”. La estrategia inicial de búsqueda se realizó utilizando los términos MeSH en los buscadores avanzados de las mencionadas bases, posteriormente se revisaron si las mismas se encontraron contenidas en el título o los resúmenes de los artículos presentados. Finalmente, también se revisó la bibliografía de los artículos seleccionados para poder añadir más artículos originales, que sean de interés para la presente investigación. Los artículos duplicados y que no cumplieron los criterios de selección, fueron eliminados manualmente.

3.4 Selección de las fuentes de evidencia.

Posterior a la inclusión de los artículos realizada por los investigadores, para estandarizar la selección y orientarla hacia la respuesta de la pregunta de investigación y objetivos, los investigadores discutieron los resultados de los artículos leyendo los mismos en extenso. El paso siguiente fue el escrutinio final que determinaron los artículos de mayor relevancia para la presente investigación.

3.5 Procesamiento de datos.

Se tabuló la información de los artículos seleccionados, el autor y año de la publicación, el tipo celular estudiado (neutrófilo, macrófago, célula dendrítica o linfocito), la vía inmunometabólica alterada, la aberración inmunológica asociada, el objetivo del estudio, las muestras o especímenes utilizados en el artículo científico y la aplicación práctica farmacológica propuesta. Se empleó el programa Microsoft Excel para la generación de tablas finales para la presentación de los resultados.

3.6 Consideraciones éticas.

El presente estudio no reclutó sujetos de investigación. El proyecto fue aprobado por ORVEI-Comité de Ética, con número de SIDISI: 216149.

3.7 Selección de las fuentes de evidencia.

Para el presente estudio se realizó la búsqueda en las bases de datos: Pubmed/Medline, ScienceDirect, Lilacs, Scielo y Cochrane. La búsqueda arrojó un total de 1324 artículos, pero al excluir los artículos duplicados y no relacionados con el tema, se seleccionó un total de 43 artículos que exploran vías inmunometabólicas alteradas y su relación con el LES, de éstos sólo 22 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión lo cual se muestra en la figura 1.

Los estudios incluidos muestran modelos murinos de LES y algunos estudios fueron hechos en pacientes con LES, así como en controles sanos.

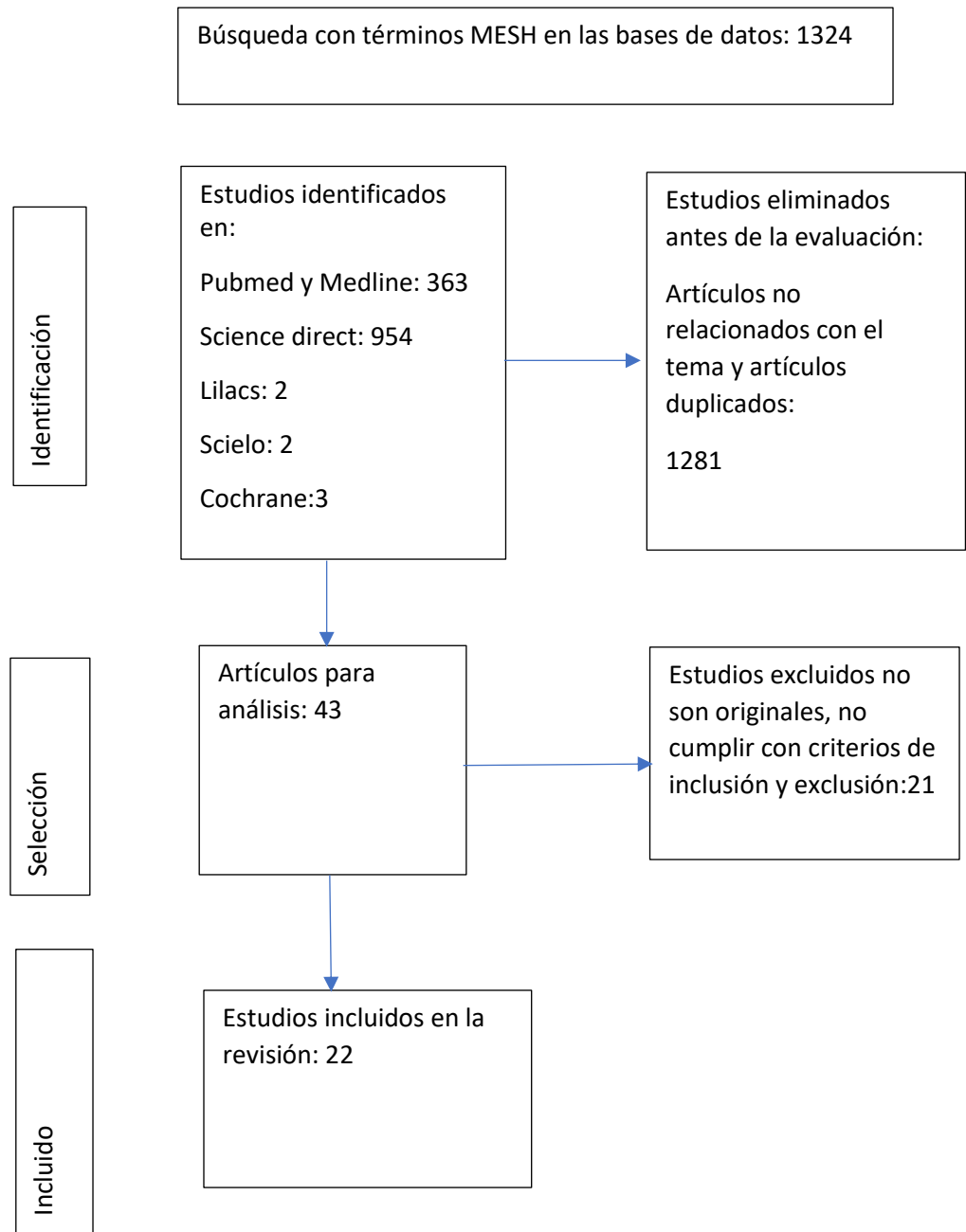


FIGURA 1: Flujograma de revisión de múltiples bases de datos

3.8 Características de las fuentes de evidencia.

El módulo de vías inmunometabólicas aberrantes en las células del sistema inmune innato que incluyen macrófagos, neutrófilos y células dendríticas (clasificación según tipo celular) que incluye al autor, año de publicación, muestras biológicas o

especímenes utilizados en la investigación, el detalle de si el estudio fue realizado en modelos murinos de LES o pacientes con LES, y la aplicación clínica práctica, se presentan en las tablas 1, 2 y 3.

El módulo de vías inmunometabólicas aberrantes en las células del sistema inmune adquirido que incluye linfocitos T y B es presentado en la tabla 4 y 5, que incluyen el autor, año de publicación, muestras biológicas o especímenes utilizados en la investigación, si el estudio fue realizado en modelos murinos de LES o pacientes con LES y se menciona la aplicación clínica práctica.

3.9 Resultados de las fuentes individuales de evidencia.

3.9.1 Vías inmunometabólicas aberrantes macrófagos

Los resultados de nuestra revisión exploratoria respecto a las alteraciones inmunometabólicas en macrófagos (modelos murinos y/o macrófagos derivados de médula ósea de pacientes con LES) son presentados en la tabla 1. Es de destacar la reproducción de los distintos autores en encontrar aumento en la expresión de transportadores de glucosa como Glut1, HK2, Ldha y Slc2a1, lo que se traduce en la mayor actividad de las vías inmunometabólicas: Glicólisis y mTOR. El efecto inmunológico de las mencionadas alteraciones es la sobreexpresión del receptor Fc gamma (FcγR), mayor producción de citoquinas proinflamatorias como interleucina 1 beta (IL-1β), interleucina 6 (IL-6), prostaglandina E2 (PGE2), etc. (17–20).

La publicación de Jing et al. (2020), especifica aumento en la expresión de enzimas y transportadores clave como: HK2, Ldha y Slc2a1, involucrados hacia una mayor

actividad de la vía glicolítica, lo cual trasciende hacia una sobreexpresión de la vía mTOR. (17).

Es de destacar el estudio de Kathryn et al. (2021) que, estudiando histológicamente lesiones de lupus discoide y nefritis lúpica, encuentran mayor derivación hacia la vía glicolítica, disminución de la OXPHOS y de la vía metabólica de la oxidación de ácidos grasos en macrófagos. De manera interesante, observan reversión de estos cambios metabólicos con la utilización de ciclofosfamida (inmunosupresor, utilizado clásicamente en LES severo). (18).

Queremos resaltar el estudio de Zhao et al. (2023), donde utilizando ratones BALB/c, donde los macrófagos fueron estimulados por ADN derivado de linfocitos activados (ALD-DNA), se evidenció el incremento en la vía glicolítica, sobreexpresión de la glucogénesis y disminución de las vías de las pentosas fosfato (PPP). Demostraron el incremento en la actividad glicolítica, debido a la gran cantidad de lactato encontrado. La consecuencia de una expresión baja de la vía de PPP es una disminución de los niveles de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADP), que resulta en mayor producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), generando más inflamación. Respecto a la posibilidad de tratamiento, el mismo estudio propone un modelo murino de LES a través de inmunizaciones con ALD-DNA, se aplicó 2 deoxiglucosa (2DG), un inhibidor de la vía glicolítica, consiguiendo como resultado la disminución de los macrófagos infiltrantes, la disminución de la transcripción de los genes Hif1a, Hk2 y Glut1 (genes asociados al metabolismo glucídico incrementado) en los macrófagos renales. Como consecuencia y, desde el punto de vista inmunológico, la 2-DG inhibió

significativamente la producción de antiDNAs de tipo IgG, menor daño renal a la histología y disminución de la proteinuria (19).

Además, es interesante mencionar las alteraciones en el metabolismo lipídico de los macrófagos de modelo murino de LES, en la investigación presentada en la tabla 1, donde el trabajo de Jaroonwitchawan et al. (2020) nos menciona el incremento en el depósito de lípidos a nivel celular, con la consecuencia de la generación de un fenotipo exhausto de macrófago, que si es expuesto repetidamente a LPS (lipopolisacáridos), termina viendo comprometida su respuesta a la hora de la defensa del hospedero (20).

Las aplicaciones clínicas farmacológicas, propuestas por los autores seleccionados para nuestra revisión exploratoria en macrófagos, incluyen la utilización de 2-DG, un inhibidor de la vía glucolítica; la utilización de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) (regulador del glucógeno) y la inhibición de mTOR en la posibilidad de realizar una reprogramación metabólica del macrófago para limitar su fenotipo inflamatorio, y por lo tanto reducir la actividad de LES (17–20).

TABLA 1: Vías inmunometabólicas aberrantes en macrófagos.

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	OBJETO DE ESTUDIO	VÍA GLICOLÍTICA	OXPHOS	VÍA PPP	Vía mTOR	Vía Oxidación de Ácidos grasos	IMPLICANCIA INMUNOLÓGICA	IMPLICANCIA CLÍNICA
JING C. ET AL 2020 (17)	CASOS Y CONTROLES	MURINO Y MACRÓFAGOS HUMANOS (derivados de médula ósea ex vivo) CON LES (Biopsias renales, macrófagos peritoneales).	Reprogramación metabólica del macrófago por unión de IgG a receptor.	Switch hacia glicolisis aeróbica	Variable	NR	Incremento activación a través del factor inducible por hipoxia (HIF-1).	Expresión génica disminuida.	Incremento en la activación del FcyR Mayor inflamación Mayor producción de IL-1beta, PGE2 y especies reactivas de oxígeno	El tto con inhibidor de glicólisis (2-DG inhibió la producción de IL-1 beta y PGE2).
KATHRYN K. et al. 2021 (18)	EXPERIMENTAL	Lesiones de lupus discoide y nefritis lúpica humana y murina.	Evaluación de genes que controlan el metabolismo inmune en lesiones histológicas de lupus.	Aumentada	Disminuida	NR	NR	Disminuida	Mayor cantidad de monocitos-macrófagos infiltrantes condicionan mayor inflamación y mayor daño endotelial.	Restauración del metabolismo celular con la utilización de ciclofosfamida (inmunosupresor utilizado en LES severo).
HANQING ZHAO et al. 2023 (19)	Casos y controles	CULTIVO CELULAR DE MACRÓFAGOS ACTIVADOS POR LINFOCITOS-ADN (Obtenidos de esplenocitos e histología de modelo murino inducido LES).	Evaluación de respuesta inflamatoria de Macrófagos M2b activados por linfocitos.	Incremento de glicólisis Incremento de la producción de lactato	Incremento en especies reactivas de oxígeno. Disminución del antioxidante NADPH.	Inhibición de la vía de las PPP	Notch1 promueve la activación mTOR.	NR	Incremento en producción de IL1-beta, IL-6 e IL-10.	El monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) es regulador del glucógeno. Utilización de 2 -DG (interfiere con la vía glucolítica) redujo los macrófagos infiltrantes renales. Utilización de N-acetilcisteína para disminuir ROS.
JAROONWITCHAWAN et al. 2020 (20)	Casos y controles.	Macrófagos derivados de Médula ósea de modelo murino	Evaluar alteración metabólica lipídica en modelo murino de LES deficiente en FcgRIIB.	Disminución de la vía glicolítica cuando el macrófago pierde sus señales inhibitorias (FcgRIIB), por estímulo crónico.	Depleción energética está asociada a baja producción De citoquinas.	NR	NR	Incremento en el depósito de lípidos celulares.	Fenotipo exhausto de macrófagos repetidamente expuestos a LPS, tiene poca respuesta antimicrobial. (Explica, en parte, la predisposición a infecciones del paciente con LES).	Un inhibidor AMPK (vía AMPK/mTOR) rescató la tolerancia a LPS en el modelo murino, lo que permitiría un mejor tratamiento de las infecciones en LES.

3.9.2 Vías inmunometabólicas aberrantes en neutrófilos.

Los resultados de nuestra revisión exploratoria, de las vías inmunometabólicas alteradas en neutrófilos, de modelos murinos tanto como neutrófilos obtenidos de pacientes con LES, presentados en la Tabla 2, coinciden en destacar también el incremento en la vía glucolítica y OXPHOS, asociado al incremento del estrés oxidativo, incremento del óxido nítrico sintetasa y mayor producción de ROS. Además de alteración en la vía inmunometabólica de la oxidación de ácidos grasos, destacando el incremento en la peroxidación lipídica y el papel aberrante de las HDL (lipoproteínas de alta densidad). (21–24).

Las vías inmunometabólicas previamente mencionadas, repercuten en la función inmunológica del neutrófilo, como incremento en las NETs (trampas extracelulares de neutrófilos), incremento en la piroptosis de los granulocitos, mayor generación de autoantígenos, mayor producción de citoquinas proinflamatorias, mayor frecuencia de ANAs. Todo lo anterior, descrito en los artículos escogidos para la presente revisión exploratoria. (21–24).

Es de destacar, la investigación de Martin et al. (2022), al remarcar un subtipo de neutrófilo especialmente comprometido en la patogenia de LES: los neutrófilos de baja densidad. En esta misma investigación, similar a lo que ocurre en macrófagos, se expone mayor activación de la vía de señalización mTOR en neutrófilos de pacientes con LES, con lo que, nuevamente, se abre la posibilidad terapéutica de la Rapamicina u otros bloqueadores de la vía mTOR (22).

En el estudio presentado de Fatemi et al (2021), se destaca el papel que cumplen las NETs en la contribución de la patogenia de LES, debido a que se comportan como

patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) que amplifican el pool de autoantígenos y por lo tanto la carga de enfermedad. Para corroborar su hipótesis, realizaron toma de muestra de sangre venosa a 17 pacientes con criterio de clasificación para LES del Colegio Americano de Reumatología (ACR) versus controles, posteriormente aislaron los neutrófilos y finalmente colectaron las NETs, a través de método no enzimático, para realizar las comparaciones. En sus resultados, destaca que los neutrófilos que fueron co-cultivados con NETs de pacientes con LES tuvieron mayor apoptosis tardía, respecto a los controles. Sin embargo, y de manera aún más importante para los intereses de nuestra revisión, enfocada en las alteraciones metabolómicas, destaca la evaluación del índice de estrés respiratorio de los neutrófilos, donde se encontró mayor estrés oxidativo de estas células posterior a exponerlas a NETs (21).

En la exploración de Smith et al (2014), es de subrayar que desde el punto de vista inmunometabólico, los autores plantean la posibilidad de que la disfunción inmune es responsable del daño endotelial y la formación de placas ateromatosas en pacientes con LES, lo cual explicaría, al menos en parte, el mayor riesgo cardiovascular de estos pacientes. Para robustecer su hipótesis, utilizaron muestras plasmáticas de pacientes con LES versus controles sanos, donde midieron niveles de mieloperoxidasa (MPO) y la capacidad de eflujo de colesterol (CEC) en HDL. Se destaca la CEC, dado que es una métrica para la función de las HDL, estuvo claramente alterada en el contexto de enfermedad cardiovascular. En resumen, las HDL fueron expuestas a NETs procedentes de pacientes con LES versus controles sanos. Además, utilizaron ratones para ver los efectos de la inhibición de las NETs sobre las HDL in vivo. En sus resultados destacan, los mayores niveles de MPO en

las muestras plasmáticas de pacientes con LES se correlacionaron con mayor nivel de velocidad de sedimentación globular (VSG), lo cual traduce mayor inflamación. Además, la CEC se vio alterada lo cual corrobora que las HDL de los pacientes con LES, contribuyen al proceso aterogénico. Es de remarcar, las grandes cantidades de MPO que contienen las HDL de los pacientes con LES (mayor oxidación) (23).

Respecto al estudio planteado por Toller et al (2015), respecto a las alteraciones en el metabolismo, los autores proponen que el aumento del peso corporal y que las especies reactivas de oxígeno producidas por neutrófilos, pueden influir en el inicio de desarrollo de LES. Para probar su hipótesis, utilizan modelo murino de LES (ratones que, por mutación genética, desarrollan espontáneamente anticuerpos contra el ADN de doble cadena (anti-dsDNA) con manifestaciones clínicas como problemas hematológicos, esplenomegalia y glomerulonefritis por inmunocomplejos) y controles, a los cuales administran una dieta estándar versus una dieta de cafetería (gran cantidad calórica, dieta que reproduce los hábitos alimenticios humanos actuales). A las 8 -12 semanas, los ratones tuvieron sobrepeso. A las 16 semanas, los ratones desarrollaron obesidad. Como era de esperar, los ratones que recibieron la dieta de cafetería, tuvieron niveles más elevados de glucosa y colesterol. Además, los ratones del modelo murino de LES, desarrollaron nefritis a las 12 semanas (infiltración intersticial de leucocitos), pero el subgrupo de ratones con dieta hipercalórica desarrolló con más frecuencia ANAs con patrón homogéneo y moteado. También encontraron que los neutrófilos (a partir de muestra de sangre) de los ratones proclives a LES presentaron mayor producción de ROS, a través de la medición del glutatión y la actividad de la

catalasa, hallazgos que ayudan a explicar el enlace entre lo metabólico y lo inmune en la patogenia de LES (24).

TABLA 2: Vías inmunometabólicas aberrantes en neutrófilos

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	OBJETO DE ESTUDIO	VÍA GLICOLÍTICA	OXPHOS	VÍA PPP	Vía mTOR	Vía Oxidación de Ácidos grasos	IMPLICANCIA INMUNOLÓGICA	IMPLICANCIA CLÍNICA
ALIMOHAMMAD FATEMI et al. 2021 (21)	CASOS Y CONTROLES.	MUESTRAS DE SANGRE PACIENTES CON LES.	Evaluación del estrés oxidativo y la repercusión de NETs en la patogenia de LES.	NR.	Incrementado. Aumento del índice respiratorio medido por fluorescencia.	NR.	NR.	NR.	Nets contienen DAMPs. Incremento en piroptosis de granulocitos. Mayor generación de autoantígenos.	Mayor producción de especies reactivas de oxígeno.
KATHERINE MARTIN et al. 2022 (22)	CASOS Y CONTROLES	Neutrófilos de pacientes con LES (Muestra de sangre Periférica).	Evaluación metabólica de neutrófilos de baja densidad de pacientes con LES.	Aumentada.	Aumento de metabolitos asociados a OXPHOS (adenosina difosfato, nicotinamida adenina dinucleótido).	NR.	Incremento en la vía mTOR de los neutrófilos de baja densidad.	NR.	Mayor producción de IL-1 beta, IL-6, factor de necrosis tumoral alfa.	CD-98 (transportador de aminoácidos) expresado en mayor cantidad en neutrófilos de baja densidad de pacientes con LES activo, se perfila como biomarcador de la enfermedad.
CAROLYNE SMITH et al. 2014 (23)	CASOS Y CONTROLES.	Murino y Humano Neutrófilos de sangre periférica de pacientes con LES y modelo murino.	Evaluación del mecanismo patogénico de las HDL-oxidadas en LES.	NR.	Aumento en el estrés oxidativo (NOS, óxido nítrico sintetasa, MPO mieloperoxidasa).	NR.	NR.	Flujo de colesterol disminuido en paciente con LES. HDL aberrantes en paciente con LES.	Mieloperoxidasa de las NETs genera oxidación de las HDL.	Riesgo cardiovascular incrementado (mayor formación de placas aterogénicas). Cloroquina inhibe la formación de NETs.
JULIANA TOLLER et al. 2015 (24)	CASOS Y CONTROLES.	Modelo murino de LES y controles (Muestras séricas e histología renal, bazo, hígado y corazón).	Evaluación de la influencia de ganancia de peso y producción de ROS de neutrófilos en LES.	NR.	Incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS).	NR.	NR.	Incremento en la peroxidación lipídica.	Mayor frecuencia de ANA (+) Mayor frecuencia de nefritis.	Obesidad confiere mayor velocidad al inicio de LES y aumenta el riesgo cardiovascular. Se debe prevenir el estrés oxidativo.

3.9.3 Vías inmunometabólicas aberrantes en células dendríticas.

Los resultados de nuestra revisión exploratoria, de las vías inmunometabólicas alteradas en CD, de modelos murinos tanto como de CD obtenidas de pacientes con LES, son presentados en la Tabla 3, siendo de especial interés el incremento de la vía glicolítica, OXPHOS, aumento en la señalización de la vía canónica AKT/mTOR y la mayor oxidación de ácidos grasos. El resultado inmunológico de lo previamente mencionado, son CD más proclives a activar linfocitos, CD productoras de mayor cantidad de citoquinas proinflamatorias como IL-6 e incluso mayor infiltración de CD en riñón, condicionantes de mayor glomerulonefritis. (25–28)

De igual manera, los estudios de los autores recopilados en la presente revisión exploratoria, proponen abordajes terapéuticos como la utilización de D-mannosa para limitar la activación de células dendríticas o la utilización de biológicos inhibidores JAK2 para contrarrestar la vía de mTOR.(25,28).

En el estudio de Wang et al (2021), basados en los efectos inmurregulatorios descritos de D-manosa (epímero, que interfiere con la vía glicolítica), los autores plantean la utilización de D-manosa para el tratamiento de modelo murino de LES. Los ratones, fueron sometidos a recibir inyecciones intraperitoneales de linfocitos T CD4+ de bazo, con lo cual se logra realizar un modelo de la enfermedad injerto versus huésped (cGVHD), que es un modelo característico de lupus. En sus resultados, se encuentra que la D-manosa es capaz de inhibir la activación de linfocitos T CD4+, aumentar la cantidad de linfocitos T regulatorios, restringir la activación de las células dendríticas y por lo tanto aminorar el fenotipo lúpico. Esto,

debido a que D-manosa induce un fenotipo de células dendríticas inmaduras, antiinflamatorias que inhiben la proliferación de linfocitos T y la presentación antigénica (derivado del estudio in vitro). En el modelo murino, la D-manosa fue capaz de reducir los niveles de anticuerpos contra el ADN de doble cadena (anti-DNAs) tipo inmunoglobulina G (IgG), lo cual se correspondió con una reducción de células a nivel de los ganglios linfáticos mesentéricos (mLN) y el bazo. Asimismo, las células dendríticas convencionales (cCDs) esplénicas, de los ratones tratados con D-manosa, tuvieron una expresión incrementada del receptor de manosa y una expresión reducida de marcadores de activación como el CD80 y el CD46 (25).

En la investigación presentada por Wu et al. (2017), sustentados en el concepto de que las CD son protagonistas en la producción de grandes cantidades de interferón (hallazgo inmunológico clásico de LES), realizan la evaluación inmunometabólica de como la oxidación de ácidos grasos (FAO) y OXPHOS intervienen en la generación de interferón. En los resultados de su investigación, se destaca que las CD plasmacitoides estimuladas a través de receptor toll-like tipo 9 para su activación, requieren incrementar la FAO y OXPHOS. El incremento en la glicólisis aeróbica se evidenció a través del análisis de flujo extracelular (EFA), así como el incremento del índice de acidificación extracelular (ECAR), que muestra el incremento en la cantidad de lactato (producto final de la glicolisis aeróbica). Además, el incremento en OXPHOS, llevo hacia una mayor FAO, por lo que se considera que estos cambios metabólicos son esenciales para la activación de las células dendríticas plasmacitoides (26)

En el estudio presentado de Luo et al (2023), utilizando modelo murino de artritis a través de la inyección de pristano (PIA). En el experimento, los autores utilizaron ratones con variante genética que les generaba una inhibición completa respecto a la producción de ROS, es un modelo donde los ratones sometidos a PIA, desarrollan una enfermedad más severa con glomerulonefritis por inmunocomplejos y elevados niveles de anticuerpos asociados a lupus. Si a los ratones se les restauraba la capacidad de producir ROS a nivel de las CD, desarrollaban menores niveles de anticuerpos antinucleosoma y anti-Smith/ribonucleoproteína (Sm/RNP) durante el desarrollo de la enfermedad. Asimismo, se encontró menor infiltración de células inmunes, especialmente referido a la acumulación de CD plasmacitoides en múltiples órganos. En el estudio de la vía inmunometabólica responsable de la relación ROS y actividad de células dendríticas, cobra rol protagónico la vía AKT/mTOR, teoría que demostraron aislando CD plasmacitoides precursoras y maduras que estimularon con imiquimod, un agonista del receptor tipo Toll 7 (TLR7), que concluyó en una mielopoyesis incrementada dependiente de mTOR (27).

En el estudio presentado por Grzes et al (2021), se enfocan en el rol de la biología de la Interleuquina 3 (IL-3) en la activación de las CD plasmacitoides y de cómo distintos transportadores de aminoácidos (rol metabólico) influyen sobre el proceso inmunológico mencionado. A través de la utilización de suero y muestras cutáneas de pacientes con LES, encontraron que la IL-3 induce la expresión de SLC7A5 y SLC3A2 dependiente de Janus- kinasa tipo 2, lo cual involucra un importante transportador de aminoácidos, necesario para la activación del sensor de nutrientes del complejo 1 de la diana mamífera de Rapamicina (mTORC1). Éste, facilita la

actividad anabólica incrementada resultado en una mayor producción de interferón tipo 1, factor de necrosis tumoral y otras citoquinas. Resaltando que, la pérdida de función de los transportadores de aminoácidos sinérgicamente bloquea la producción de citoquinas por parte de las CD. Además, a la evaluación in vitro de CD plasmacitoides obtenidas de lesiones nefríticas lúpicas, corroboran estos mismos hallazgos sobre SLC7A5 y SLC3A2. Los autores, plantean estos hallazgos, como nueva posibilidad terapéutica en LES y otras enfermedades autoinmunes sistémicas (28).

TABLA 3: Vías inmunometabólicas aberrantes en células dendríticas

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	OBJETO DE ESTUDIO	VÍA GLICOLÍTICA	OXPHOS	VÍA PPP	Vía mTOR	Vía Oxidación de Ácidos grasos	IMPLICANCIA INMUNOLÓGICA	IMPLICANCIA CLÍNICA
HAITING WANG et al. 2021 (25)	CASOS Y CONTROLES	Modelo murino e in vitro.	Valoración del efecto inmunosupresor de D-mannosa.	Aumentada.	NR.	NR.	NR.	NR.	Célula dendrítica madura favorece la activación de Linfocitos T.	Utilización de D-mannosa, por interferir con la vía glucolítica, podría impedir la activación de células dendríticas derivadas de médula ósea.
WU DUOJIAO et al. 2017 (26)	EXPERIMENTAL MURINO.	Modelo murino células dendríticas.	Precisar los cambios que induce INF1 en el metabolismo de las pDC.	Activación. Mayor índice de acidificación extracelular.	Incremento en estrés oxidativo.	NR.	NR.	Activación de la oxidación de ácidos grasos.	Activación de pDC incremento de IL6, TNFα, IL12.	Bloqueo de la vía de INF1 en pacientes con LES.
HUQIAO LUO et al. 2023 (27)	CASOS CONTROLES.	MODELO MURINO (Incluye histología renal).	Imposibilidad genética de generar ROS, genera células dendríticas plasmacitoides patogénicas en modelo murino de LES.	NR.	Déficit de ROS (déficit en el complejo NOX2, genera acumulo de células dendríticas plasmacitoides).	NR.	Incremento en la vía AKT/mTOR (incremento en la mielopoyesis).	NR.	Acúmulo de células dendríticas plasmacitoides y depósito en tejidos. Gran acumulación de anticuerpos y glomerulonefritis.	NR.
KATARZYNA GRZES Et al. 2021 (28)	CASOS Y CONTROLES	CÉLULAS DENDRÍTICAS PLASMACITOIDES OBTENIDAS DE MUESTRAS CUTÁNEAS DE PACIENTES CON LES. (In vitro).	Influencia de transportadores de aminoácidos en la activación de células dendríticas plasmacitoides.	Glicólisis aumentada. Incremento en la producción de lactato	Incremento en OXPHOS.	NR	Incrementada. La activación de las CDp es dependiente de mTORC1 para el anabolismo. Requiere de aminoácidos Leucina y Metionina.	NR	IL-3 es esencial para el mantenimiento y proliferación de célula dendrítica. Las células dendríticas producen grandes cantidades de IFN alfa.	Inhibición JAK2 (para prevenir la vía de señalización generada por mTOR) para tratamiento de LES.

3.9.4 Vías inmunometabólicas aberrantes en linfocitos T.

Los resultados de nuestra revisión exploratoria, de las vías inmunometabólicas alteradas en linfocitos T, de modelos murinos tanto como de linfocitos T obtenidos de pacientes con LES, son presentados en la Tabla 4, donde se evidencia que las publicaciones seleccionadas muestran intensa actividad en la vía glicolítica, OXPHOS e incremento en el consumo de oxígeno mitocondrial. Alteraciones, que finalmente confluyen en una sobreexpresión de la vía de señalización mTOR. Respecto a las alteraciones de los ácidos grasos, se remarca la mayor captación lipídica por los linfocitos T, con la posterior generación de mayores radicales libres de oxígeno (a través de NADPH, y otras vías). (29–32).

La repercusión inmunológica, de las vías inmunometabólicas presentadas, son la hiperactivación de los linfocitos T, con incremento en su proliferación, mayor producción del interferón gamma (IFN-gamma), más producción de Interleuquina 17 (IL-17), alta generación de antiDNAs y disminución de la cantidad de linfocitos T regulatorios (Treg). (29–32).

Se destacan los estudios de Goetz et al. y Perl Andras, en el planteamiento terapéutico de la utilización farmacológica de N-acetilcisteína para combatir el estrés oxidativo derivado de las alteraciones metabólicas mencionadas. (30,31).

TABLA 4: Vías inmunometabólicas aberrantes en linfocitos T.

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	OBJETO DE ESTUDIO	VÍA GLUCOLÍTICA	OXPHOS	Vía PPP	Vía mTOR	Vía Oxidación de Ácidos grasos	IMPLICANCIA INMUNOLÓGICA	IMPLICANCIA CLÍNICA
YIN YIMING et al. 2017 (29)	Casos y controles.	Linfocitos T murinos y humanos.	Normalizar el metabolismo de Linfocitos T CD4 para atenuar LES.	Incremento en glicólisis.	Hiperactivación de la vía. Aumento de consumo de oxígeno.	NR.	Incremento en actividad mTORC1, que al inhibirse disminuye glicólisis y OXPPOS.	Recaptación incrementada de ácidos grasos.	Hiperactivación de Linfocitos T. Incremento de INFγ.	Rapamicina: atenúa mTORC1. Dexametasona Bloquea glicólisis. Hidroxicloroquina y micofenolato bloquean glicólisis y OXPPOS
GOETZ ANDREW et al. 2024 (30)	Casos y controles.	Linfocitos murinos.	Comprensión de la red metabólica de linfocitos T en LES.	Incremento de vía glucolítica.	Activación de OXPPOS.	NR.	Activada, que se puede bloquear con sirolimus.	Incremento de vía requiere más NADPH.	Hiperactivación de Linfocitos T. Mayor producción de anticuerpos.	Metformina inhibe OXPPOS, 2-desoxiglucosa inhibe glicólisis; N acetilcisteína bloquea glutaminasa.
PERL ANDRAS et al. 2015 (31)	Casos y controles doble ciego.	Muestras de sangre humanas.	Documentar cambios del metaboloma de linfocitos de paciente con LES.	Activación de vía glucolítica.	Activación de OXPPOS.	Activación de PPP por aumento de Glucosa 6P.	Activación de mTORC1 (incremento de quinurenina).	NR.	Activación de linfocitos T y mayor necrosis Aumento de IL-17 Ac anti DNA.	N acetilcisteína disminuye estrés oxidativo bloqueo de vía mTORC1 por disminución de quinurenina
VOSS KELSEY et al. 2023 (32)	Casos y controles.	Modelos murinos de LES.	Identificar el papel del receptor de transferrina en el metabolismo de linfocitos T en LES.	El receptor CD71 aumenta glicólisis.	Activación de OXPPOS.	NR.	Incremento en actividad mTORC1(aumento de fosfo S6), su inhibición redujo proliferación celular.	NR.	Aumenta proliferación de linfocitos T, disminuye Treg, IL2, Diferenciación a TH17 Aumento de IL 17(modelo murino).	Bloqueo de CD70 Aumento IL10, mejora la respiración mitocondrial (humanos) Disminuye DNAds, ANA, esplenomegalia, nefritis intersticial.
CHOI S et al. 2019 (33)	Casos y controles.	Modelo murino de LES.	Determinar rol de glucosa en la activación del LT.	Aumento de vía glucolítica.	NR.	NR.	Activación de la vía mTORC1 (fosforilación de pS6).	NR.	Activación de LT naive y memoria.	bloquea la activación de LT (2-DG bloquea glicólisis disminuye anti DNAds).

3.9.5 Vías inmunometabólicas aberrantes en linfocitos B.

Los resultados de nuestra revisión exploratoria, de las vías inmunometabólicas alteradas en linfocitos B, de modelos murinos tanto como de linfocitos B obtenidos de pacientes con LES, son presentados en la Tabla 5, donde igualmente se remarca el rol de la vía glicolítica (demostrada por la acumulación de metabolitos como lactato), incremento en la oxidación de los ácidos grasos y sobreexpresión de la vía mTORC1. Es importante destacar la investigación de Zeng Q. et al.(2023) quienes lograron determinar que el incremento de acetilcolina induce un incremento de la expresión del receptor transmembrana de ácidos grasos (CD36) que lleva a un aumento de la fosforilación oxidativa en modelos murinos (34).

Se subrayan los efectos inmunológicos, derivados de la metabólica alterada, como el incremento de los linfocitos B autorreactivos, la mayor diferenciación hacia plasmablastos y aberraciones en la apoptosis de linfocitos B autorreactivos (34-38).

Las aplicaciones farmacéuticas más importantes, planteadas por los autores, son la utilización de Rapamicina para contener la diferenciación de linfocitos B, el uso de eficaz de Sirolimus en el modelo murino, la utilización de Metformina para la inhibición de la vía mTORC1 y la utilización de Etomoxir dirigida a la oxidación de ácidos grasos anómala. (34-38).

TABLA 5: Vías inmunometabólicas aberrantes en linfocitos B.

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	MUESTRA	OBJETO DE ESTUDIO	VÍA GLUCOLÍTICA	OXPHOS	Vía PPP	Vía mTOR	Vía Oxidación de Ácidos grasos	IMPLICANCIA INMUNOLÓGICA	IMPLICANCIA CLÍNICA
WU CHUNMEI et al. 2019 (35)	Casos y controles.	Pacientes con LES (muestras séricas y biopsia renal)	Caracterizar LB- AtM (linfocitos B de memoria atípicos) en LES para identificar nuevas terapéuticas.	NR.	NR.	NR.	Activación de la vía mTORC1 a través de activación de PI3K/Akt.	NR.	Aumento de LB -ATM en LES con NL, Aumenta Ac antinucleosoma, Anti DNAds, C3 y C4 normales.	Pobre respuesta a Rituximab, Linfocitos B ATM posible biomarcador de actividad, Rapamicina inhibe diferenciación de linfocitos B y T.
MOREEWS MARION et al 2023 (36)	Casos y controles.	Modelo murino de LES.	Analizar el BCR y el fenotipo de los linfocitos B en LES-	NR.	NR.	NR.	BCR Activa mTORC.	NR.	Proteína PCK δ inhibe la vía PI3K/mTOR y amplifica la vía RAS para la apoptosis de Lin B autorreactivos.	Uso de Sirolimus disminuye mTOR luego de 28 días de administración en ratones y pacientes con LES monogénico (PRKCD).
TORIGOE MASATAKA et al. 2017 (37)	Casos y controles.	Linfocitos B humanos.	Efecto de TLR9 e IFN α en la diferenciación de linfocitos B.	TLR9 e IFN α inducen glicólisis en LB memoria (aumento de lactato).	NR.	NR.	Activada por TLR9 e INF α inhibida por AMPK (metformina, Rapamicina y 2-DG).	NR.	Diferenciación de LB memoria en plasmablastos.	Uso de Rapamicina y metformina inhibe la vía mTORC1 en LB y se relaciona con disminución de actividad e LES.
LEE SEON-YEON et al 2017 (38)	Casos y controles.	Modelo murino de LES.	Determinar el efecto de metformina en la diferenciación de células plasmáticas vía AMPK/mTOR/STAT3.	NR.	NR.	NR.	Inhibida por activación de AMPK.	NR.	No diferenciación de linfocito B a célula plasmática.	Posible uso de metformina, con target sobre vía AMPK/mTOR/STAT3.
ZENG Q et al. 2023 (34)	Casos y controles	Modelo murino y humanos.	Rol de la acetilcolina en el metabolismo lipídico de las células B autorreactivas.	NR.	Aumento de OXPHOS.	NR.	NR.	CD36: incrementa los lípidos intracelulares aumenta Acetil Co A ingresa TCA y aumento de ATP, aumento de masa mitocondrial.	Aumento de LB autorreactivos (Centro germinal, Anti DNAds) Incremento de LB-DN.	Etomoxir inhibe la traslocación de Acetil Co A en mitocondrias: podría inhibir diferenciación de LB en humanos.

DISCUSIÓN:

Vías inmunometabólicas aberrantes en macrófagos, neutrófilos y células dendríticas en la patogenia de LES.

Los macrófagos son células del sistema inmune innato, considerados una parte fundamental de la defensa de primera línea frente a patógenos y células tumorales (39). Los macrófagos participan en la iniciación de la autoinmunidad (alteración de la fagocitosis) y en el desarrollo (polarización y activación aberrante) de LES a múltiples niveles (40).

Otros autores de artículos de revisión, como Wei Li, Psarras, Zhang et al., replican los hallazgos de nuestra revisión exploratoria en los macrófagos, como mayor glicólisis aeróbica (aumento de la transcripción del transportador Glut1), activación de la vía de las PPP y activación OXPHOS para cubrir los requerimientos energéticos derivados de la incrementada activación macrofágica. Lo descrito, genera consecuencias inmunológicas, como un perfil macrofágico con mayor tendencia hacia la polarización M1, ampliar la expresión del recetor FcR γ macrofágico y la producción de IL-1, lo que, en síntesis, perpetua el proceso inflamatorio crónico típico de LES (41–43).

mTOR es una serina/treonina kinasa altamente conservada, asociada a integrar varios estímulos fisiológicos para regular el crecimiento y metabolismo celular (44). Los estudios más actuales, han mostrado que la vía de señalización mTOR está estrechamente asociada a la proliferación y diferenciación de las células inmunes, la secreción de citoquinas proinflamatorias, las anomalías en la

autofagia y el estrés oxidativo, por lo que juega un rol importante en la patogenia de LES (45).

Autores de otras revisiones sobre el tema, como Yuxian Wu y Psarras et al., describen una mayor expresión de la vía de señalización mTOR en macrófagos, proponiendo como posibilidad la modificación del metabolismo macrofágico a través de la inhibición de esta vía inmunometabólica(46), (42).

Los neutrófilos, también conocidos como leucocitos polimorfonucleares (PMN), han sido clásicamente conocidos por su defensa contra los microbios invasores y la formación de pus. Sin embargo, además del rol de depuración de hongos y bacterias, actualmente es sabido su papel fundamental en mantener la homeostasis del sistema inmune (47).

A nivel de la médula ósea, los neutrófilos de los pacientes con LES conducen (al menos en parte) las anormalidades de los linfocitos T y B a través de una producción incrementada de IFN- I, factor de necrosis tumoral alfa y factor estimulante del linfocito B (BAFF). Además las proteínas y enzimas externalizadas por las NETs, de los neutrófilos de pacientes con LES, afectan la salud vascular a través de la inducción de mayor apoptosis de las células endoteliales y el estímulo de las lipoproteínas hacia la oxidación (48).

Autores de otras revisiones, como Lightfoot et al. han descrito, tal como sucede con los macrófagos, mayor actividad glucolítica y mayor OXPHOS en neutrófilos. Es de subrayar las implicancias inmunológicas del metabolismo glucídico aberrante. Por mencionar, la traducción en una mayor quimiotaxis de los neutrófilos hacia los órganos y tejidos inflamados, destacando por mucho los granulocitos de baja

densidad, especializados en la producción de NETs. Es de resaltar que el ADN mitocondrial (ADNm) expuesto en las NETs es altamente inmunogénico. La aplicación clínica de los conceptos previos, sería la posible utilización de Metformina en el tratamiento de LES, debido, entre otras cosas, a su posibilidad de inhibir la formación de NETs in vitro (49).

Para el término de la investigación de células de inmunidad innata consideradas en esta revisión exploratoria se ha considerado a las células dendríticas (CD). Éstas, destacan por ser células presentadoras de antígenos de tipo profesional (CPA), con investigaciones muy novedosas en la patogenia de LES. Como, por ejemplo, en el contexto de autoinmunidad, las CD tienen un rol principal en la activación de linfocitos T helper (CD4+) y linfocitos T citotóxicos (CD8+). Los subsets más destacados de CD corresponden a las mieloides (o clásicas) y las plasmacitoides. Las CD y otros fagocitos, tienen como función la depuración de las células apoptóticas, al estar este mecanismo deficiente en el paciente con LES, el ARN y ADN proveniente de estas células apoptóticas no depuradas, inducen una mayor producción de IFN tipo I, aumentando la expresión de CD80, CD86 y moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad tipo II (CMH – II), permitiendo una sobreactivación de los linfocitos T. Además estos mismos interferones tipo I, promueven directamente la activación de los linfocitos B y la producción de anticuerpos (50).

Es de destacar, que la mayoría de las hexosas tienen propiedades proinflamatorias, siendo la D-mannosa una excepción y destacando sus propiedades en enfermedades como Diabetes tipo I, asma, colitis, osteoartritis, enfermedad injerto versus huésped y LES (51).

Las células dendríticas tolerogénicas (tolDCs) son fundamentales en la iniciación y mantenimiento de la tolerancia inmune, con la posterior prevención de la Autoinmunidad. Por lo que, una estrategia terapéutica interesante sería la de devolver al paciente con LES su tolerancia inmune, en reemplazo a mantenerlo inmunosuprimido de manera crónica (52).

Un estudio demostró que CD mieloides de pacientes con LES cultivadas en presencia de rosiglitazona y dexametasona disminuyó la producción de citoquinas proinflamatorias, indicando su fenotipo tolerogénico (53).

Rosiglitazona, es un agonista farmacológico del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ), que es clínicamente utilizado para reducir los niveles de glucosa en pacientes resistentes a la insulina. Además, su utilización como antihipertensivo demostró mejorar la salud vascular y eficacia antiinflamatoria. Considerando, que en LES la inflamación crónica condiciona en muchos pacientes hipertensión, inflamación prominente y daño renal se hipotetizo la eficacia de Rosiglitazona en la enfermedad. Con la utilización de modelos murinos de LES, se demostró la nefroprotección de Rosiglitazona, no debida únicamente al efecto antihipertensivo de la medicación, si no a otros efectos tales como disminuir la actividad simpática a través de la reducción de catecolaminas, la actividad simpática de los nervios cutáneos y el corazón (54).

Otro agonista de PPAR γ que muestra modificación metabólica en la vía glicolítica, es la Pioglitazona. Hasni et al (2022), enroló 80 pacientes con diagnóstico de LES con actividad de la enfermedad leve a severa, a recibir Pioglitazona o placebo. Al término del estudio observaron disminución en la rigidez de la pared arterial,

medida por el índice vascular cardio-tobillo (CAVI), además de la mejoría de varios parámetros metabólicos como la resistencia a la insulina y los perfiles lipoproteicos en pacientes que recibieron Pioglitazona. El perfil de seguridad de Pioglitazona es bueno y los efectos adversos observados en el estudio fueron leves y cedieron con la reducción de la dosis (55).

Por lo tanto, la modificación metabólica en pacientes con LES, repercute a nivel de la actividad de la enfermedad, la limitación del daño orgánico y las comorbilidades de LES.

Vías inmunometabólicas aberrantes en Linfocitos T y B en la patogenia de LES.

Los linfocitos T y B son células del sistema inmune adaptativo y representan la parte primordial para explicar la patogenia de LES. (42).

Ésta involucra una alteración en la función de los distintos subsets de linfocitos T, como los T helper (CD4+), T citotóxicos (CD8+), T regulatorios, los que pasan de un estado quiescente a un estado activado (56).

En este contexto los linfocitos T CD4+ juegan un rol importante en la fisiopatología del LES tanto en ratones propensos al lupus como en humanos (29). En otras investigaciones, también se observa un aumento importante del consumo de oxígeno (31).

Una vez activado el receptor de linfocitos T (TCR) se inicia una cadena de eventos metabólicos que incluyen el aumento de la captación de glucosa a través de CD28 (57), que lleva a la expresión de GLUT1 en la membrana celular (30); esta glucosa

intracelular genera una activación de la glicólisis y de la vía OXPHOS, generando un incremento de la tasa de acidificación extracelular (glicólisis) y un aumento de la tasa de consumo de oxígeno (58), con disminución del adenosín trifosfato (ATP) debido al incremento del metabolismo (30),(58). Del mismo modo la vía de las pentosas fosfato es inducida obteniendo NADPH, clave para la generación de glutatión y ácidos grasos. Este metabolismo incrementado se objetiva tiempo antes del desarrollo del LES y va en aumento cuando se desencadena la enfermedad. (56), estos hallazgos son equiparables a lo encontrado en las revisiones de por Guma et al. (10) y Wu et al. (13). Además, se ha podido verificar en laboratorio que la terapia combinada de metformina y 2 DG inhiben la glucólisis y la actividad mitocondrial inhibiendo la diferenciación a T helper (Th17) (38).

Por otro lado la sobreexpresión del transportador de glucosa Glut1, en modelo murino de LES, lleva a hiperactivación de los linfocitos T CD4+, hipergammaglobulinemia y nefritis mediada por complejos inmunes (30), aunado a un aumento de los anticuerpos anti DNAs (60).

Al igual que la alteración del metabolismo de los glúcidos se ha podido comprobar en modelos murinos y humanos que existe una alteración en FAO, la cual está incrementada y da como resultado la formación de Acil coenzima A (acil -CoA), que ingresa al ciclo del TCA (ácido tricarbóxico) para la generación de citrato y ATP; estos datos son comparables a los encontrados por Furment et al. (61). Sin embargo, es importante señalar que varios de estos estudios son extrapolaciones de estudios en murinos, así como de modelos de activación de los linfocitos T post infección.

Una vía metabólica muy estudiada es mTORC; en los linfocitos T humanos de sangre periférica hay un aumento de la quinurenina que activa la vía mTORC in vitro y que podría postularse como un metabolito predictor de actividad de la enfermedad (62), además se han encontrado que la N-acetilcisteína puede disminuir los niveles de quinurenina y revertir la activación de mTOR sobre todo en linfocitos T doble negativo.

Por lo explicado hasta el momento se confirma que el metabolismo celular es el encargado de regular la diferenciación de los linfocitos T efectores y la formación de células de memoria y linfocitos Th1, Th2 y Th17 y que estas células son altamente glucolíticas (63), por lo cual se propone que la normalización del metabolismo celular de linfocitos representa una estrategia terapéutica atractiva. De hecho, la utilización de un tratamiento combinado de Metformina + 2-DG en modelo murino de LES temprano (esplenomegalia, producción de anticuerpos anti DNAs, acumulación de linfocitos T y B activados, acumulo de células plasmáticas esplénicas) disminuyó la actividad glucolítica y la OXPHOS con la consecuente reducción de los niveles de antiDNAs y ANAs (anticuerpos antinucleares) (31,34). Voss et al., deciden estudiar los subsets más involucrados en el LES los linfocitos Th1, Th17 y Treg encontrando interesante la relación de la actividad metabólica con metabolismo del hierro (32), este estudio se basó en el estudio de Scindia et al (64), reafirmandose que la inhibición del receptor CD71 regulariza el metabolismo intracelular sobre todo en lo que refiere al metabolismo mitocondrial y la vía mTORC .

En lo que refiere a los linfocitos B en la patogenia del LES se involucran los distintos, como los naive, células plasmáticas, memoria, etc. Además, como se ha

comentado en párrafos anteriores, la producción de autoanticuerpos es un mecanismo fisiopatológico fundamental de la enfermedad, y en este sentido las células plasmáticas son las principales productoras de anticuerpos que al unirse a los autoantígenos forman inmunocomplejos que al depositarse en los tejidos provocan el proceso inflamatorio perenne de la enfermedad (65).

Respecto a las alteraciones en el metabolismo glucídico, la mayoría de los autores revisados coinciden en el requerimiento de los linfocitos de aumentar la glicolisis y la respiración mitocondrial para cubrir las demandas de la excesiva proliferación y activación de los linfocitos en LES. Para verificar ello, Moreews et al. en su estudio en linfocitos B murinos encontró que en particular los linfocitos B tenían mayor actividad de las vías glucolítica y OXPHOS con una sobre actividad de la vía mTORC lo que derivó en una mayor proliferación de linfocitos B, y depósitos de IgG e IgM en el riñón, posteriormente aplicó Rapamicina evidenciando que se producía una disminución del tamaño del bazo y de los depósitos de IgG e IgM así como una normalización en la cantidad de células plasmáticas (36).

De la misma forma que en linfocitos T también se ha estudiado el efecto de la metformina en los linfocitos B donde en modelo murino se evidenció que disminuye los niveles de IgG y de células plasmáticas (efecto dosis dependiente) en respuesta a que la metformina aumenta los niveles de AMPK (proteína quinasa activada por AMP), inhibiendo a la vía mTOR. (38). En un análisis post hoc de dos ensayos randomizados, que incluyó 201 pacientes donde a 99 se les indicó metformina y a 102 placebo. Al seguimiento de 12 meses sólo el 21.2 % experimentó brote de LES en el grupo que recibió Metformina, comparado con el 35.3% del grupo placebo (p=0.027). Sin embargo, los efectos fueron más notables

en pacientes con enfermedad < 5 años, valores normales de antiDNAs y complementos al inicio del enrolamiento (43); lo cual supone, enfermedad menos severa y plantea la hipótesis de que el éxito de terapéuticas dirigidas a reestablecer el metabolismo celular pueda ser dadas de manera temprana.

Es importante aclarar que no todas las publicaciones encuentren impactos significativos con la utilización de Metformina en pacientes con LES. Concretamente, Fangfang Sun et al. en un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego y controlado con placebo donde se asignaron 67 pacientes a recibir Metformina y 73 pacientes al grupo placebo, donde encuentran una diferencia porcentual respecto a la aparición de nuevos brotes de enfermedad (21% vs 34 % del placebo) pero que no alcanza el poder estadístico necesario como para incluir a Metformina como parte del tratamiento estándar de LES. Sin embargo, si destacan el buen perfil de seguridad del medicamento (no vieron afectada la glicemia) y su potencial efecto al momento de reducir los brotes de enfermedad en pacientes con enfermedad de bajo grado, pero con riesgo de recaída (66).

Diferentes alteraciones metabólicas recaen sobre la vía mTORC1, sobreexpresada en el paciente con LES. mTOR es un sensor del estado de la energía celular y puede así modificar la actividad celular según la disponibilidad de los metabolitos (67). Torigoe et al. (37), con el objetivo de estudiar el efecto de $INF\alpha$ y TLR9 encuentran que estas citocinas favorecían la vía mTOR activando a los linfocitos B memoria y la diferenciación a plasmablastos y actividad más severa de la enfermedad.

La activación de mTOR es el resultado del bien documentado estrés metabólico crónico de LES. Otro intento terapéutico, basado en la inhibición de mTOR, es dado

con la Rapamicina, un antibiótico de la familia de los macrólidos con propiedades inmunosupresoras potentes. Wu et al. en 2019 (35), en su estudio identificaron que la presencia de linfocitos B ATM (linfocitos B de memoria atípica) inducen formas más severas de lupus y con la administración de Rapamicina se puede bloquear la diferenciación a estas estirpes celulares y así como a células plasmáticas luego de 4 semanas de tratamiento con este fármaco.

IV. CONCLUSIONES:

1.- Las principales vías inmunometabólicas involucradas en la patogenia del LES en macrófagos, neutrófilos y células dendríticas son la vía glucolítica, OXPHOS, mTOR y la oxidación de los ácidos grasos.

2.- Las vías inmunometabólicas que comprometen a la inmunidad adaptativa son la vía glucolítica, OXPHOS, mTOR, la oxidación de los ácidos grasos y el receptor de transferrina.

3.- Los fármacos más estudiados para su aplicación, por sus efectos en el inmunometabolismo, son la metformina, el sirolimus (rapamicina) y la n-acetilcisteína, sin embargo, aún existe controversia en cuanto a la dosis y momento de aplicación, así como su interacción con otros medicamentos.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tian J, Zhang D, Yao X, Huang Y, Lu Q. Global epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comprehensive systematic analysis and modelling study. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(3):351–6.
2. Fatoye F, Gebrye T, Mbada C. Global and regional prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in low-and-middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int [Internet]*. 2022;42(12):2097–107. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00296-022-05183-4>
3. Yaniv G, Twig G, Shor DBA, Furer A, Sherer Y, Mozes O, et al. A volcanic explosion of autoantibodies in systemic lupus erythematosus: A diversity of 180 different antibodies found in SLE patients. *Autoimmun Rev [Internet]*. 2015;14(1):75–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2014.10.003>
4. Md Yusof MY, Smith EMD, Ainsworth S, Armon K, Beresford MW, Brown M, et al. Management and treatment of children, young people and adults with systemic lupus erythematosus: British Society for Rheumatology guideline scope. *Rheumatol Adv Pract*. 2023;7(3).
5. Gordon C, Isenberg D, Lerstrøm K, Norton Y, Nikai E, Pushparajah DS, et al. The substantial burden of systemic lupus erythematosus on the productivity and careers of patients: A European patient-driven online survey. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;52(12):2292–301.
6. Basta F, Fasola F, Triantafyllias K, Schwarting A. Systemic Lupus

- Erythematosus (SLE) Therapy: The Old and the New. *Rheumatol Ther* [Internet]. 2020;7(3):433–46. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00212-9>
7. Hasanzad M, Sarhangi N, Ehsani Chimeh S, Ayati N, Afzali M, Khatami F, et al. Precision medicine journey through omics approach. *J Diabetes Metab Disord* [Internet]. 2022;21(1):881–8. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00913-0>
 8. Quintás G, Castell J V., Moreno-Torres M. The assessment of the potential hepatotoxicity of new drugs by in vitro metabolomics. *Front Pharmacol*. 2023;14(May):1–22.
 9. Lasky-Su J, Kelly RS, Wheelock CE, Broadhurst D. A strategy for advancing for population-based scientific discovery using the metabolome: the establishment of the Metabolomics Society Metabolomic Epidemiology Task Group. *Metabolomics*. 2021;17(5).
 10. Guma M, Tiziani S FGM in rheumatic diseases: desperately seeking biomarkers. *NRR* 2016 M-81. doi: 10. 1038/nrrheum. 2016. 1. E 2016 M 3. P 26935283; PP. Metabolomics in rheumatic diseases: desperately seeking biomarkers. *Physiol Behav*. 2018;176(5):139–48.
 11. Luke A. J. O’Neill¹, Rigel J. Kishton² and JR. A guide to immunometabolism for immunologists. *Physiol Behav*. 2019;176(5):139–48.
 12. Bernadette van den Hoogena,* , Angela Santonib, Giuseppe Sciuméb, Andrew Bowiec, Cliona O’Farrellyc, Luke O’Neillc, Marit Anthonsend,

Katerina Pardalie, Simon Younge, Andreas Bergthalerf, Nicolas Manelg, Roland Zahnh, Marjolein Kikkerti, Eric Snijderi, Fra JH.

Immunometabolism pathways as the basis for innovative anti-viral strategies (INITIATE): A Marie Sklodowska-Curie innovative training network. 2020;(January).

13. Wu T, Xie C, Han J, Ye Y, Weiel J, Li Q, et al. Metabolic disturbances associated with systemic lupus erythematosus. *PLoS One*. 2012;7(6):1–9.
14. X. Teng, J. Brown, S.C. Choi, W. Li LM. Metabolic determinants of lupus pathogenesis. *Physiol Behav*. 2017;176(1):139–48.
15. Yoon N, Jang AK, Seo Y, Jung BH. Metabolomics in autoimmune diseases: Focus on rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and multiple sclerosis. *Metabolites*. 2021;11(12).
16. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O’Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist SECTION. *Ann Intern Med* [Internet]. 2018;169(7):11–2. Available from: <http://www.prisma-statement.org/Extensions/ScopingReviews>
17. Jing C, Castro-Dopico T, Richoz N, Tuong ZK, Ferdinand JR, Lok LSC, et al. Macrophage metabolic reprogramming presents a therapeutic target in lupus nephritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(26):15160–71.
18. Kingsmore KM, Bachali P, Catalina MD, Daamen AR, Heuer SE, Robl RD, et al. Altered expression of genes controlling metabolism characterizes the tissue response to immune injury in lupus. *Sci Rep* [Internet]. 2021;1–

18. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93034-w>
19. Zhao H, Wen Z, Xiong S. Activated Lymphocyte-Derived DNA Drives Glucose Metabolic Adaptation for Inducing Macrophage Inflammatory Response in Systemic Lupus Erythematosus. *Cells*. 2023;12(16).
20. Jaroonwichawan T, Visitchanakun P, Dang PC, Ritprajak P, Palaga T, Leelahavanichkul A. Dysregulation of Lipid Metabolism in Macrophages Is Responsible for Severe Endotoxin Tolerance in FcγRIIB-Deficient Lupus Mice. *Front Immunol*. 2020;11(June):1–21.
21. Fatemi A, Alipour R, Khanahmad H, Alsahebfosul F, Andalib A, Pourazar A. The impact of neutrophil extracellular trap from patients with systemic lupus erythematosus on the viability, CD11b expression and oxidative burst of healthy neutrophils. *BMC Immunol*. 2021;22(1):1–11.
22. Martin KR, Day JA, Hansen JA, Sandow JJ, Silva DBD, Wong HL, et al. CD98 defines a metabolically flexible , proinflammatory subset of low-density neutrophils in systemic lupus erythematosus CD98 defines a metabolically flexible , proinflammatory subset of low-density neutrophils in systemic lupus erythematosus. 2023;(November 2022).
23. Carolyne K. Smith, B.S.#1, Anuradha Vivekanandan-Giri, Ph.D.#2, Chongren Tang, Ph.D.#3, Jason S. Knight, M.D., Ph.D.#2, Anna Mathew, M.D.#2, Robin L. Padilla, M.S.#4, Brenda W Gillespie, Ph.D.#4, Carmelo Carmona-Rivera, Ph.D.#1, Xiaodan Liu, M.D.#2, Venkataraman M. Neutrophil extracellular trap-derived enzymes oxidize high- density lipoprotein: an additional proatherogenic mechanism in systemic lupus

- erythematosus. *Biochim Biophys Acta*. 2014;8(1842):1219–31.
24. Toller-Kawahisa JE, Canicoba NC, Venancio VP, Kawahisa R, Antunes LMG, Cunha TM, et al. Systemic lupus erythematosus onset in lupus-prone B6.MRL/lpr mice Is influenced by weight gain and Is preceded by an increase in neutrophil oxidative burst activity. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2015;86:362–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.005>
25. Wang H, Teng X, Abboud G, Li W, Ye S, Morel L. D-mannose ameliorates autoimmune phenotypes in mouse models of lupus. *BMC Immunol*. 2021;22(1):1–12.
26. Wu D, Sanin DE, Everts B, Chen Q, Qiu J, Michael D, et al. Type 1 interferons induce changes in core metabolism that are critical for immune function. 2017;44(6):1325–36.
27. Luo H, Urbonaviciute V, Saei AA, Lyu H, Gaetani M, Végvári Á, et al. NCF1-dependent production of ROS protects against lupus by regulating plasmacytoid dendritic cell development and functions. *JCI Insight*. 2023;8(7).
28. Grzes KM, Sanin DE, Kabat AM, Stanczak MA, Edwards-Hicks J, Matsushita M, et al. Plasmacytoid dendritic cell activation is dependent on coordinated expression of distinct amino acid transporters. *Immunity*. 2021;54(11):2514-2530.e7.
29. Yiming Yin¹, Seung-Chul Choi¹, Zhiwei Xu¹, Daniel J. Perry¹, Howard Seay¹ BP, Croker¹, Eric S. Sobel², Todd M. Brusko¹ and LM.

- Normalization of CD4+ T Cell Metabolism Reverses Lupus. *Physiol Behav.* 2017;176(1):100–106.
30. Goetz A, Cagmat J, Brusko M, Brusko TM, Rushin A, Merritt M, et al. A global view of T cell metabolism in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol.* 2024;15(May):1–8.
31. Doherty E, Oaks Z, Perl A. Increased mitochondrial electron transport chain activity at complex i is regulated by N-acetylcysteine in lymphocytes of patients with systemic lupus erythematosus. *Antioxidants Redox Signal.* 2014;21(1):56–65.
32. Voss K, Sewell AE, Krystofiak ES, Gibson-corley KN, Young C, Basham JH, et al. function in systemic lupus erythematosus. 2024;8(79).
33. Choi SC, Titov AA, Abboud G, Seay HR, Brusko TM, Roopenian DC, et al. Inhibition of glucose metabolism selectively targets autoreactive follicular helper T cells. *Nat Commun [Internet].* 2018;9(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-018-06686-0>
34. Zeng Q, Wang S, Li M, Wang S, Guo C, Ruan X, et al. Spleen fibroblastic reticular cell-derived acetylcholine promotes lipid metabolism to drive autoreactive B cell responses. *Cell Metab [Internet].* 2023;35(5):837-854.e8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.03.010>
35. Wu C, Fu Q, Guo Q, Chen S, Goswami S, Sun S, et al. Lupus-associated atypical memory B cells are mTORC1-hyperactivated and functionally dysregulated. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1090–100.

36. Moreews M, Mathieu A-L, Pouxvielh K, Reuschlé Q, Drouillard A, Dessay P, et al. mTOR Activation Underlies Enhanced B Cell Proliferation and Autoimmunity in PrkcdG510S/G510S Mice . *J Immunol.* 2023;210(9):1209–21.
37. Torigoe M, Iwata S, Nakayamada S, Sakata K, Zhang M, Hajime M, et al. Metabolic Reprogramming Commits Differentiation of Human CD27+IgD+ B Cells to Plasmablasts or CD27–IgD– Cells. *J Immunol.* 2017;199(2):425–34.
38. Lee S-Y, Moon S-J, Kim E-K, Seo H-B, Yang E-J, Son H-J, et al. Metformin Suppresses Systemic Autoimmunity in Roquinsan/san Mice through Inhibiting B Cell Differentiation into Plasma Cells via Regulation of AMPK/mTOR/STAT3 . *J Immunol.* 2017;198(7):2661–70.
39. Lendeckel U, Venz S, Wolke C. Macrophages: shapes and functions. *ChemTexts [Internet].* 2022;8(2):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40828-022-00163-4>
40. Ma C, Xia Y, Yang Q, Zhao Y. The contribution of macrophages to systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol [Internet].* 2019;207(March):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2019.06.009>
41. Li W, Sivakumar R, Titov AA, Choi SC, Morel L. Metabolic factors that contribute to lupus pathogenesis. *Crit Rev Immunol.* 2016;36(1):75–98.
42. Psarras A, Clarke A. A cellular overview of immunometabolism in systemic lupus erythematosus. *Oxford Open Immunol.* 2023;4(1).

43. Zhang C xing, Wang H yu, Yin L, Mao Y ying, Zhou W. Immunometabolism in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *J Transl Autoimmun* [Internet]. 2020;3(March):100046. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100046>
44. Tee AR. The target of rapamycin and mechanisms of cell growth. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):1–13.
45. He J, Ma J, Ren B, Liu A. Advances in systemic lupus erythematosus pathogenesis via mTOR signaling pathway. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2020;50(2):314–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.09.022>
46. Wu Y, Zhao M, Gong N, Zhang F, Chen W, Liu Y. Immunometabolomics provides a new perspective for studying systemic lupus erythematosu. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2023;118(March):109946. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.109946>
47. Malech HL, Deleo FR, Quinn MT. The role of neutrophils in the immune system: An overview. *Methods Mol Biol*. 2014;1124:3–10.
48. Smith CK, Kaplan MJ. The role of neutrophils in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol*. 2015;27(5):448–53.
49. Lightfoot YL, Blanco LP, Kaplan MJ. Metabolic abnormalities and oxidative stress in lupus. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(5):442–9.
50. Klarquist J, Zhou Z, Shen N, Janssen EM. Dendritic Cells in Systemic Lupus Erythematosus: From Pathogenic Players to Therapeutic Tools.

Mediators Inflamm. 2016;2016.

51. Zhang W, Cheng H, Gui Y, Zhan Q, Li S, Qiao W, et al. Mannose Treatment: A Promising Novel Strategy to Suppress Inflammation. *Front Immunol.* 2021;12(September):1–6.
52. Ritprajak P, Kaewraemruaen C, Hirankarn N. Current paradigms of tolerogenic dendritic cells and clinical implications for systemic lupus erythematosus. *Cells.* 2019;8(10):1–25.
53. 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(4):648–59.
54. Venegas-Pont M, Sartori-Valinotti JC, Maric C, Racusen LC, Glover PH, McLemore GR, et al. Rosiglitazone decreases blood pressure and renal injury in a female mouse model of systemic lupus erythematosus. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2009;296(4).
55. Hasni S, Temesgen-Oyelakin Y, Davis M, Chu J, Poncio E, Naqi M, et al. Peroxisome proliferator activated receptor- γ agonist pioglitazone improves vascular and metabolic dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(11):1576–84.
56. Huang N, Perl A. Metabolism as a Target for Modulation in Autoimmune Diseases. *Trends Immunol [Internet].* 2018;39(7):562–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.04.006>

57. Frauwirth KA, Riley JL, Harris MH, Parry R V, Rathmell JC, Plas DR, et al. The CD28 Signaling Pathway Regulates Glucose Metabolism ability of resting cells to take up and utilize nutrients at levels sufficient to maintain viability (Rathmell et al in fat and muscle cells insulin induces glucose uptake in excess of that required . *Immunity*. 2002;16:769–77.
58. Gerritje J.W. van der Windt¹, Chih-Hao Chang² and ELP. Measuring bioenergetics in T cells using a Seahorse Extracellular Flux Analyze. *Physiol Behav*. 2019;176(5):139–48.
59. Sarah R. Jacobs, Catherine E. Herman, Nancie J. MacIver, Jessica A. Wofford HL, Wieman, Jeremy J. Hammen and JCR. Glucose Uptake Is Limiting in T Cell Activation and Requires CD28-Mediated Akt-Dependent and Independent Pathways¹. *Eur Respir J* [Internet]. 2008;31(5):949–56. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
60. Scherlinger M, Tsokos GC. Neurotransmitters arrive to control systemic autoimmunity. *Cell Metab* [Internet]. 2023;35(5):728–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.04.004>
61. Furment MM, Perl A. Immunometabolism of systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol* [Internet]. 2024;261(February):109939. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2024.109939>
62. Perl A, Hanczko R, Lai ZW, Oaks Z, Kelly R, Borsuk R, et al. Comprehensive metabolome analyses reveal N-acetylcysteine-responsive

accumulation of kynurenine in systemic lupus erythematosus: implications for activation of the mechanistic target of rapamycin. *Metabolomics* [Internet]. 2015;11(5):1157–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11306-015-0772-0>

63. Ahl PJ, Hopkins RA, Xiang WW, Au B, Kaliaperumal N, Fairhurst AM, et al. Met-Flow, a strategy for single-cell metabolic analysis highlights dynamic changes in immune subpopulations. *Commun Biol* [Internet]. 2020;3(1):1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s42003-020-1027-9>
64. Scindia Y, Wlazlo E, Ghias E, Cechova S, Loi V, Leeds J, et al. Modulation of iron homeostasis with hepcidin ameliorates spontaneous murine lupus nephritis. *Kidney Int* [Internet]. 2020;98(1):100–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.01.025>
65. Iwata S, Hajime Sumikawa M, Tanaka Y. B cell activation via immunometabolism in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol*. 2023;14(May):1–10.
66. Sun F, Wang HJ, Liu Z, Geng S, Wang HT, Wang X, et al. Safety and efficacy of metformin in systemic lupus erythematosus: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2020;2(4):e210–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30004-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30004-7)
67. Desai BN, Myers BR, Schreiber SL. FKBP12-rapamycin-associated protein associates with mitochondria and senses osmotic stress via mitochondrial

dysfunction. Proc Natl Acad Sci U S A. 2002;99(7):4319–24.