



Mecanismos moleculares de la activación linfocitaria en enfermedades autoinmunes: análisis sistemático

Molecular mechanisms of lymphocyte activation in autoimmune diseases: a systematic analysis

Mecanismos moleculares de ativação de linfócitos em doenças autoimunes: uma análise sistemática

José Climaco Cañarte Velez ^I
jose.cañarte@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/000-0002-5611-8492>

Panchana Bermello Ismael Bernardito ^{II}
panchana-ismael9247@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0002-7347-8753>

Acebo Santillan Nayeli Brigitte ^{III}
acebo-nayeli7504@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-3481-0744>

Campoza Villacreses Carlos Emilio ^{IV}
campoza-carlos2913@unesum.edu.ec
<https://orcid.org/0009-0000-5695-3490>

Correspondencia: jose.cañarte@unesum.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 26 de junio de 2025 * **Aceptado:** 24 de julio de 2025 * **Publicado:** 27 de agosto de 2025

- I. Docente de la carrera de Laboratorio Clínico UNESUM Jipijapa, Ecuador.
- II. Estudiante Investigadora de la carrera de Laboratorio Clínico UNESUM Jipijapa, Ecuador.
- III. Estudiante Investigadora de la carrera de Laboratorio Clínico UNESUM Jipijapa, Ecuador.
- IV. Estudiante Investigadora de la carrera de Laboratorio Clínico UNESUM Jipijapa, Ecuador.

Resumen

La activación de linfocitos T y B constituye un proceso central en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes, modulando la respuesta inmune frente a estímulos genéticos, ambientales y microambientales; el objetivo de este estudio fue analizar los mecanismos moleculares implicados en la activación linfocitaria, identificando vías de señalización, genes; comparando su papel en diferentes patologías autoinmunes, se realizó una revisión sistemática de diseño documental con enfoque descriptivo-analítico, los resultados evidencian que la activación de linfocitos B se asocia con desregulación del receptor de células B, sinergia con receptores tipo Toll, aumento de factores de supervivencia (BAFF/APRIL) y producción de autoanticuerpos; en linfocitos T destacan vías JAK-STAT, estrés oxidativo y activación de HIF-1 α , modulando proliferación y secreción de citoquinas, se identificaron genes y biomarcadores clave, incluyendo quimiocinas (CXCL8–13, CCL2, CCL5, CCL19, CCL21), reguladores de apoptosis (BCL2, FAS, IL-7R), marcadores de activación (CD69, CD25, IFN- γ), genes epigenéticos asociados a autoinmunidad (HLA-DR, IRF5, STAT4, FOXP3), la comparación entre patologías mostró modulaciones específicas según microambiente, influencia hormonal, mimetismo molecular, activación de linfocitos autorreactivos, se concluye que, la activación linfocitaria en autoinmunidad es un proceso multifactorial y finamente regulado, cuya comprensión integrativa permite identificar dianas terapéuticas y enfatiza la necesidad de estrategias clínicas adaptativas frente a la heterogeneidad de la respuesta inmune.

Palabras clave: Biomarcadores, citoquinas, linfocitos, señalización, autoinmunidad.

Abstract

The activation of T and B lymphocytes is a central process in the pathogenesis of autoimmune diseases, modulating the immune response to genetic, environmental, and microenvironmental stimuli. The objective of this study was to analyze the molecular mechanisms involved in lymphocyte activation, identifying signaling pathways and genes, and comparing their role in different autoimmune pathologies. A systematic review was conducted with a descriptive-analytical documentary design. The results show that B lymphocyte activation is associated with B cell receptor dysregulation, synergy with Toll-like receptors, increased survival factors (BAFF/APRIL), and autoantibody production. In T lymphocytes, JAK-STAT pathways, oxidative

stress and HIF-1 α activation stand out, modulating proliferation and cytokine secretion, key genes and biomarkers are identified, including chemokines (CXCL8–13, CCL2, CCL5, CCL19, CCL21), apoptosis regulators (BCL2, FAS, IL-7R), activation markers (CD69, CD25, IFN- γ), epigenetic genes associated with autoimmunity (HLA-DR, IRF5, STAT4, FOXP3), the comparison between pathologies showed specific modulations according to microenvironment, hormonal influence, molecular mimicry, activation of autoreactive lymphocytes, it is concluded that lymphocyte activation in autoimmunity is a multifactorial and finely regulated process, whose integrative understanding allows to identify therapeutic targets and emphasize the need for adaptive clinical strategies in the face of the heterogeneity of the immune response.

Keywords: Biomarkers, cytokines, lymphocytes, signaling, autoimmunity.

Introducción

La activación linfocitaria es un proceso clave del sistema inmunológico adaptativo, indispensable para la defensa frente a agentes patógenos (1), sin embargo, cuando este mecanismo se desregula, puede desencadenar respuestas inmunitarias aberrantes dirigidas contra tejidos propios del organismo, dando lugar a las enfermedades autoinmunes (2), estas patologías, que incluyen entidades como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, esclerosis múltiple; se caracterizan por una pérdida de la tolerancia inmunológica una activación linfocitaria persistente que promueve inflamación crónica y daño tisular (3), a nivel molecular, esta activación depende de señales complejas que incluyen la interacción del receptor del linfocito T (TCR) o del linfocito B (BCR) con sus antígenos, coestimulaciones específicas, señalización intracelular, expresión génica y regulación epigenética (4).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades autoinmunes afectan aproximadamente al 5–8 % de la población mundial, con un aumento progresivo en países industrializados (5), por su parte, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha destacado la carga creciente de estas enfermedades en América Latina, donde la falta de diagnóstico oportuno y la variabilidad genética agravan el pronóstico clínico, a esto se suma la limitada disponibilidad de terapias específicas que actúen sobre las rutas moleculares precisas de activación linfocitaria (6).

Aunque se han identificado alteraciones moleculares específicas en pacientes con enfermedades autoinmunes, los estudios posteriores al año 2020 han proporcionado evidencia más robusta y cuantificable, en el caso del lupus eritematoso sistémico (LES), por ejemplo, se ha documentado una expresión significativamente aumentada de la proteína transmembrana 3 inducida por interferón (IFITM3) en monocitos CD14⁺, cuya expresión se correlaciona directamente con la actividad clínica de la enfermedad medida por el índice SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), estos hallazgos posicionan a IFITM3 como un biomarcador potencial tanto para el diagnóstico temprano como para el seguimiento de la progresión de la enfermedad (7).

En la artritis reumatoide (AR), linfocitos B de pacientes recién diagnosticados y con presencia de autoanticuerpos muestran una señalización hiperactiva a través del receptor de células B,

particularmente en subpoblaciones de linfocitos IgA⁺, caracterizada por un aumento en la fosforilación de la tirosina quinasa del bazo (SYK, Spleen Tyrosine Kinase), lo que se correlaciona con niveles elevados de anticuerpos antipéptidos citrulinados (anti-CCP) (8).

Estos hallazgos subrayan que la tirosina quinasa de Bruton (BTK, Bruton's Tyrosine Kinase) y SYK funcionan como nodos centrales en la patogénesis autoinmune, niveles elevados de BTK fosforilada se han detectado en linfocitos B de pacientes con AR, su inhibición ha demostrado reducir la activación de linfocitos B con la formación de osteoclastos, produciendo una mejora clínica significativa en la afectación articular (9), adicionalmente, se ha identificado niveles incrementados de SYK, BTK y fosfolipasa C gamma 2 (PLCγ2, Phospholipase C Gamma 2) en linfocitos B de pacientes con LES y otras enfermedades autoinmunes, correlacionándose con la actividad clínica posicionándolos como blancos terapéuticos prometedores para intervenciones moleculares dirigidas (10).

La persistente fragmentación de la evidencia científica en torno a los mecanismos moleculares de activación linfocitaria en enfermedades ha limitado significativamente el desarrollo de biomarcadores universales y terapias dirigidas con valor clínico, en este contexto, el presente estudio plantea un análisis sistemático de la literatura posterior al año 2020, con el fin de identificar y comparar perfiles de señalización como IFITM3, SYK, BTK y PLCγ2 en distintos linfocitos T y B, evaluando su correlación con la actividad de enfermedad, carga de autoanticuerpos, respuesta terapéutica; este esfuerzo pretende consolidando un marco integrador en intervenciones moleculares en patologías autoinmunes.

Metodología

Diseño y tipo de estudio

Esta investigación corresponde a una revisión sistemática de diseño documental, con un enfoque descriptivo y analítico.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se efectuó en bases de datos científicas reconocidas, tales como PubMed, Scopus, ScienceDirect, SpringerLink, NCBI, Google Scholar y Elsevier, utilizando descriptores en español e inglés directamente relacionados con el objeto de estudio. Entre las frases clave empleadas se incluyeron: *“lymphocyte activation mechanisms in autoimmune diseases”*, *“T cell*

receptor signaling in autoimmunity”, “*B cell activation molecular pathways*”, “*immune signaling pathways in systemic autoimmune diseases*”, “*transcriptomic analysis lymphocyte autoimmune*”, y “*dysregulation of lymphocyte activation in autoimmunity*”. Se aplicaron operadores booleanos AND y OR para refinar los resultados y mejorar la precisión de los hallazgos.

Criterios de inclusión

- Estudios científicos que analicen la activación molecular de linfocitos T o B en el contexto de enfermedades autoinmunes.
- Investigaciones centradas en vías de señalización intracelular, expresión génica o biomarcadores transcriptómicos y proteómicos.
- Artículos originales, revisiones sistemáticas o metaanálisis publicados entre 2021 y 2025.
- Publicaciones disponibles en idioma español, portugués o inglés, provenientes de revistas científicas indexadas y revisadas por pares.

Criterios de exclusión

- Estudios que no analicen directamente la activación de linfocitos ni su relación con enfermedades autoinmunes.
- Investigaciones centradas en inmunodeficiencias, cáncer u otras patologías no autoinmunes.
- Artículos publicados antes de 2021, o que no cuenten con texto completo o no estén disponibles en bases de datos verificadas.
- Documentos duplicados, sin revisión por pares o con deficiencias metodológicas notorias.

Consideraciones Éticas

El estudio se desarrolló bajo el estricto cumplimiento de los principios éticos de la investigación documental, garantizando el respeto a la propiedad intelectual, la transparencia científica y la integridad académica. Todas las fuentes fueron debidamente citadas según el estilo Vancouver, permitiendo la trazabilidad del contenido. La información analizada provino exclusivamente de

literatura académica validada y reconocida por la comunidad científica, sin manipulación de datos ni inclusión de estudios sin rigor metodológico.

Resultados

Tabla 1: Señalización celular asociadas a la activación de linfocitos T y B en contextos autoinmunes.

Cita/Autor	País/Año	Señalización celular
(11)/Piotr Wójcik	Polonia / Croacia, 2021	- Estrés oxidativo activa leucocitos y potencia inflamación
(12)/Nivedita Banerjee	Estados Unidos, 2021	- Disminución de Nrf2 → reducción de genes antioxidantes y citoprotectores - Activación de MAPK (p38, ERK, JNK) → incremento de citocinas proinflamatorias (IL-12, TNF- α , RANTES)
(13)/Corneth OBJ	Países Bajos, 2022	- Alteración del BCR - Disminución de fosfatasa co-inhibitorias - Aumento de BAFF/APRIL - Sinergia BCR–TLR
(14)/Hu Y	China, 2022	- cGAS reconoce ADN citosólico - Activación de STING - Producción de IFN y citoquinas inflamatorias
(15)/Seung Min Jung	Corea del Sur, 2022	- Inhibición de citocinas inflamatorias (TNF, IL-6, IL-17, IL-23) - Depleción y regulación de linfocitos B (anti-CD20, factores de supervivencia)
(16)/Seon Ah	Estados Unidos, 2022	- Metabolismo lipídico regula funciones y destino de linfocitos T
(17)/Yang-Yang Tang	China, 2022	1. Activación de HIF-1 α en macrófagos, células dendríticas, neutrófilos y linfocitos T → regulación del metabolismo celular
(18)/Ana Merino-Vico	España, 2022	- Activación de linfocitos B y producción de autoanticuerpos contribuyen a autoinmunidad

		- Interacciones B-T a través de presentación antigénica y citoquinas proinflamatorias
		- Activación por citoquinas/interferones
(19)/Chen X	China, 2023	- Vía JAK-STAT desregulada → autoinmunidad
		- Mutaciones en JAK/STAT
		- Terapias dirigidas: inhibidores JAK/STAT
(20)/Pingpin g Ren	China, 2023	Alteraciones en factores de splicing modulan la activación y tolerancia de linfocitos T y B

Análisis e interpretación: La activación de linfocitos T y B en contextos autoinmunes está mediada por múltiples vías de señalización celular que integran estímulos del microambiente, alteraciones genéticas y estrés celular, en linfocitos B, se observa la desregulación del receptor de células B (BCR), sinergia con receptores tipo Toll (TLR), aumento de factores de supervivencia como BAFF/APRIL, producción de autoanticuerpos; mientras que en linfocitos T destacan las vías JAK-STAT, el estrés oxidativo y la activación de HIF-1 α , que modulan la diferenciación, proliferación y producción de citoquinas proinflamatorias, factores adicionales incluyen la regulación metabólica lipídica, el reconocimiento de ADN citosólico por cGAS, activación de STING, así como alteraciones en el splicing que afectan la tolerancia y activación linfocitaria.

Tabla 2: Genes y biomarcadores transcriptómicos implicados en la activación linfocitaria.

Autor	País/Año	Genes y biomarcadores transcriptómicos
(21)/Harris y col.	Australia, 2021	IGHG1, IGHG2, CD19, CD20, clonas B expandido, genes de anticuerpos IgG
(22)/Su y col.	China, 2021	HUB genes: IL6, CXCL10, CCL5, LINC-RNA implicados en infiltración inmunitaria en cáncer de ovario
(23)/Hellberg y col.	Suecia, 2021	FOXP3, IL10, IL2RA, genes modulados por progesterona asociados a autoinmunidad
(24)/Shah y col.	Arabia Saudita, 2021	CD3, ZAP70, LAT, LCK, PLC γ 1, genes involucrados en activación TCR y señalización downstream
(25)/Jonkman y col.	Países Bajos, 2022	Marcadores de activación de T y NK cells (CD69, CD25, IFN- γ), genes relacionados con reloj epigenético
(26)/Zhang y col.	China, 2022	CXCL13, CCL19, CCL21, ICOS, CD40, marcadores de linfocitos infiltrantes en tiroiditis de Hashimoto
(27)/Caetano y col.	Reino Unido, 2023	CXCL8, CXCL10, marcadores de fibroblastos proinflamatorios, quimiocinas que reclutan linfocitos

(28)/Thorlacius y col.	Suecia, 2023	HLA-DR, IRF5, STAT4, genes asociados a regulación epigenética en Sjögren primario
(29)/Goenka y col.	India, 2023	CXCL9, CXCL10, CCL2, IFN- γ inducible genes, reguladores de infiltración linfocitaria
(30)/Wang y col.	China, 2024	Genes asociados a apoptosis y supervivencia linfocitaria: BCL2, FAS, IL-7R, CCR7

Análisis e interpretación: Los estudios muestran que la activación linfocitaria está regulada por quimiocinas (CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL13, CCL2, CCL5, CCL19, CCL21), genes de supervivencia y apoptosis (BCL2, FAS, IL-7R, CCR7), marcadores de activación T y B (CD69, CD25, IFN- γ , CD3, ZAP70, LAT, LCK, PLC γ 1), también intervienen genes regulatorios y epigenéticos asociados a autoinmunidad (HLA-DR, IRF5, STAT4, FOXP3, IL10, IL2RA) y HUB genes que modulan infiltración linfocitaria en tumores (IL6, CXCL10, CCL5, LINC-RNA). Estos biomarcadores permiten comprender la activación linfocitaria ofreciendo posibles dianas para terapias dirigidas que modulen la respuesta inmune.

Tabla 3: Mecanismos de activación linfocitaria entre diferentes patologías autoinmunes

Autor	País	Mecanismo de activación linfocitaria	Patologías Autoinmunes
(31)/Noack M, Miossec P	Francia, 2021	• Interacción linfocito-célula estromal • Regulación de migración y supervivencia linfocitaria • Inducción de inflamación crónica	Artritis reumatoide, enfermedades reumáticas inflamatorias
(32)/Fukawa T, Yoshizaki A, et al.	Japón, 2021	• Activación de linfocitos B autorreactivos • Presentación de autoantígenos • Producción de anticuerpos patogénicos	Lupus, artritis reumatoide, modelos murinos
(33)/Giancetti E, Delfino DV, et al.	Italia, 2021	• Activación y regulación de células NK • Interacción NK-linfocitos T/B • Moduladores de inflamación • Diferencias sexuales en activación linfocitaria	Lupus, esclerosis múltiple, artritis
(34)/Dodd KC, Menon M	Estados Unidos, 2022	• Modulación hormonal de la respuesta inmune • Influencia en expansión y función de T y B	Lupus, esclerosis múltiple, artritis reumatoide
(35)/Negri S, Emmi G, et al.	Italia, 2022	• Activación crónica de linfocitos T y B • Producción de citocinas proinflamatorias • Interacción con epitelio glandular • Inhibición de puntos de control inmunitarios	Síndrome de Sjögren
(36)/Tison A, Garaud S, et al.	Francia, 2022	• Reprogramación de linfocitos T activados • Exacerbación de autoinmunidad en cáncer	Pacientes con autoinmunidad preexistente y cáncer

(37)/Ye H, Zhao J, et al.	China, 2023	• Señalización del receptor de adenosina A2a • Inhibición de activación T/B • Regulación de citoquinas inflamatorias	Lupus, artritis reumatoide, enfermedades autoinmunes sistémicas
(38)/Ferrari SM, Paparo SR, et al.	Italia, 2023	• Señalización por quimioquinas • Reclutamiento linfocitario al tiroides • Activación T/B local	Tiroiditis autoinmune (Hashimoto, Graves)
(39)/Sundaresan B, Shirafkan F, et al.	India, 2023	• Infecciones virales inducen activación T/B • Presentación de antígenos virales mimetizando propios • Inducción de autoinmunidad	Lupus, artritis reumatoide, diabetes tipo 1
(40)/Gallo D, Baci D, et al.	Italia, 2023	• Modulación de crosstalk linfocitario por vitamina D • Inhibición de activación T/B excesiva	Lupus, esclerosis múltiple, artritis

Análisis e interpretación: Aunque existen rutas comunes de activación y regulación de linfocitos T y B, estas se modulan según la patología autoinmune, entre los mecanismos más relevantes se incluyen, interacción con células estromales, epiteliales; que regula la migración, producción de citocinas proinflamatorias (artritis reumatoide, síndrome de Sjögren); la influencia hormonal, diferencias sexuales que afectan la expansión, función de linfocitos (lupus, esclerosis múltiple); la señalización específica de receptores como A2a que inhibe activación linfocitaria y modula citoquinas (lupus, artritis reumatoide); la activación de linfocitos B autorreactivos con producción de autoanticuerpos patogénicos (lupus, artritis reumatoide).

Otros mecanismos incluyen la señalización por quimioquinas, reclutamiento linfocitario local (tiroiditis autoinmune), activación inducida por infecciones virales que generan mimetismo molecular (lupus, artritis reumatoide, diabetes tipo 1), regulación de células NK y su interacción con T/B para modular inflamación, modulación por vitamina D que previene activación excesiva; en conjunto, estos estudios muestran cómo la activación linfocitaria está finamente regulada por señales microambientales, hormonales, virales, nutricionales; determinando la intensidad y el tipo de respuesta autoinmune según la enfermedad.

Discusión

La activación linfocitaria en enfermedades autoinmunes constituye un proceso complejo, donde la interacción de factores genéticos, epigenéticos, metabólicos, microambientales determina la magnitud de la respuesta inmune (41), este análisis sistemático evidencia que la activación de linfocitos T y B no es un evento aislado, sino el resultado de la integración de múltiples vías de señalización que incluyen la regulación del receptor de células B (BCR), receptores tipo Toll (TLR), vías JAK-STAT, activación de HIF-1 α , estrés oxidativo y reconocimiento de ADN citosólico a través del eje cGAS-STING, así como alteraciones en el splicing, estos mecanismos se ven modulados por factores adicionales como la regulación metabólica lipídica (42), mostrando que la activación linfocitaria es un fenómeno dinámico influenciado por la interacción entre el microambiente tisular y la predisposición genética del individuo (43).

El análisis de genes y biomarcadores transcriptómicos profundiza en los mecanismos moleculares subyacentes a la activación linfocitaria, destacando la participación de quimiocinas, genes de supervivencia, así como marcadores de activación T y B, identificación de genes epigenéticos; HUB genes implicados en infiltración linfocitaria permite no solo comprender la dinámica de activación, sino también ofrecer potenciales dianas terapéuticas (44), comparativamente, estos hallazgos concuerdan con el estudio realizado por Saatci y col; quienes destacan la utilidad de los biomarcadores transcriptómicos para caracterizar subtipos de autoinmunidad (45), aunque Bitar et al; sugieren que la variabilidad interindividual, heterogeneidad tisular pueden limitar la aplicación universal de estos indicadores, evidenciando la necesidad de enfoques personalizados (46).

Por otra parte, la evaluación de los mecanismos de activación linfocitaria según distintas patologías autoinmunes revela la especificidad funcional de estas vías, la interacción con células epiteliales, modulación hormonal, sexual, señalización de receptores específicos como A2a, activación de linfocitos B autorreactivos; subrayan cómo la regulación microambiental determina el perfil de citoquinas con intensidad de la respuesta inflamatoria (47), asimismo, factores como el mimetismo molecular inducido por infecciones virales, regulación de células NK, modulación por vitamina D; demuestran que la activación linfocitaria es un proceso integrado que combina señales internas y externas (48), no obstante, un estudio realizado por Sroka y col; destacan que la extrapolación de estos mecanismos a contextos clínicos es compleja, dado que la heterogeneidad de las

enfermedades autoinmunes, la diversidad genética de las poblaciones pueden influir en la efectividad de terapias dirigidas a estas vías (49).

En conjunto, la evidencia sugiere que la activación linfocitaria en autoinmunidad es un fenómeno multifactorial (50), modulable por señales celulares, genéticas, hormonales, nutricionales, ambientales, integrar la información de señalización celular, biomarcadores transcriptómicos, mecanismos específicos de cada enfermedad (51); permite comprender mejor la fisiopatología de las autoinmunidades, diseñar estrategias terapéuticas más precisas, sin embargo, los hallazgos también resaltan la necesidad de estudios que consideren la heterogeneidad individual y las interacciones microambientales para traducir estos conocimientos en intervenciones clínicas efectivas, consolidando un enfoque integral que combine biología molecular, inmunología clínica y medicina personalizada (52).

Conclusión

La activación linfocitaria en enfermedades autoinmunes se configura como un proceso altamente regulado, influenciado por señales genéticas, epigenéticas, metabólicas, hormonales, microambientales; la integración de vías de señalización celular, biomarcadores transcriptómicos y mecanismos específicos de cada patología permite entender la heterogeneidad de las respuestas inmunitarias ofreciendo oportunidades para el desarrollo de terapias dirigidas, no obstante, la variabilidad interindividual, la complejidad del microambiente tisular subrayan la necesidad de enfoques clínicos adaptativos que consideren estas diferencias, consolidando una visión integral que conecte la investigación molecular con la práctica clínica en autoinmunidad.

Referencias

1. Pisetsky DS. Pathogenesis of autoimmune disease. *Nat Rev Nephrol* 2023 198 [Internet]. el 10 de mayo de 2023 [citado el 21 de julio de 2025];19(8):509–24. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41581-023-00720-1>
2. Hosseini A, Gharibi T, Marofi F, Babaloo Z, Baradaran B. CTLA-4: From mechanism to autoimmune therapy. *Int Immunopharmacol* [Internet]. el 1 de marzo de 2020 [citado el 21 de julio de 2025];80:106221. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567576919320788>
3. Zhang W, Wu H, Liao Y, Zhu C, Zou Z. Caspase family in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* [Internet]. el 31 de enero de 2025 [citado el 21 de julio de 2025];24(2):103714. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997224002052>
4. Khan S, Gerber DE. Autoimmunity, checkpoint inhibitor therapy and immune-related adverse events: A review. *Semin Cancer Biol* [Internet]. el 1 de agosto de 2020 [citado el 21 de julio de 2025];64:93–101. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1044579X19300197>
5. Shapira Y, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Defining and analyzing geoepidemiology and human autoimmunity. *J Autoimmun* [Internet]. mayo de 2021 [citado el 21 de julio de 2025];34(3). Disponible en: <https://www.autoimmuneinstitute.org/articles/the-global-landscape-of-autoimmune-disease/>
6. OPS. Afecciones que afectan el sistema inmune - OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud [Internet]. 2020 [citado el 21 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/relacsis/foro-dr-roberto-becker/afecciones-que-afectan-sistema-inmune>
7. Li Y, Zhang J, Liu X, Zhang X, Shi G. Identification of IFITM3 as a diagnostic biomarker of systemic lupus erythematosus and its association with disease activity based on multi-omics and experimental verification. *Lupus* [Internet]. el 1 de enero de 2025 [citado el 21 de julio de 2025];34(1):57–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39629611/>
8. Corneth OBJ, Neys SFH, Hendriks RW. Aberrant B Cell Signaling in Autoimmune Diseases. *Cells* [Internet]. el 1 de noviembre de 2022 [citado el 21 de julio de 2025];11(21):3391. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9654300/>
9. Eggenhuizen PJ, Ng BH, Ooi JD. Treg Enhancing Therapies to Treat Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci* 2020, Vol 21, Page 7015 [Internet]. el 23 de septiembre de 2020 [citado el 21 de julio de 2025];21(19):7015. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/19/7015/htm>
10. Liu Y ting, Ding H hua, Lin Z min, Wang Q, Chen L, Liu S shuang, et al. A novel tricyclic BTK inhibitor suppresses B cell responses and osteoclastic bone erosion in rheumatoid arthritis. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. el 1 de octubre de 2021 [citado el 21 de julio de 2025];42(10):1653–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33441995/>
11. Wójcik P, Gęgotek A, Źarković N, Skrzydlewska E. Oxidative Stress and Lipid Mediators Modulate Immune Cell Functions in Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci* 2021, Vol 22, Page 723 [Internet]. el 13 de enero de 2021 [citado el 16 de agosto de 2025];22(2):723.

Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/2/723/htm>

12. Banerjee N, Wang H, Wang G, Boor PJ, Khan MF. Redox-sensitive Nrf2 and MAPK signaling pathways contribute to trichloroethene-mediated autoimmune disease progression. *Toxicology* [Internet]. el 15 de junio de 2021 [citado el 16 de agosto de 2025];457:152804. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0300483X2100127X>
13. Corneth OBJ, Neys SFH, Hendriks RW. Aberrant B Cell Signaling in Autoimmune Diseases. *Cells* 2022, Vol 11, Page 3391 [Internet]. el 27 de octubre de 2022 [citado el 16 de agosto de 2025];11(21):3391. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/21/3391/htm>
14. Hu Y, Chen B, Yang F, Su Y, Yang D, Yao Y, et al. Emerging role of the cGAS-STING signaling pathway in autoimmune diseases: Biologic function, mechanisms and clinical prospection. *Autoimmun Rev* [Internet]. el 1 de septiembre de 2022 [citado el 16 de agosto de 2025];21(9):103155. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997222001252>
15. Jung SM, Kim WU. Targeted Immunotherapy for Autoimmune Disease. *Immune Netw* [Internet]. el 1 de febrero de 2022 [citado el 16 de agosto de 2025];22(1):e9. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8901705/>
16. Lim SA, Su W, Chapman NM, Chi H. Lipid metabolism in T cell signaling and function. *Nat Chem Biol* 2022 185 [Internet]. el 28 de abril de 2022 [citado el 16 de agosto de 2025];18(5):470–81. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41589-022-01017-3>
17. Tang YY, Wang DC, Wang YQ, Huang AF, Xu WD. Emerging role of hypoxia-inducible factor-1 α in inflammatory autoimmune diseases: A comprehensive review. *Front Immunol.* el 25 de enero de 2023;13:1073971.
18. Merino-Vico A, Frazzei G, van Hamburg JP, Tas SW. Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases: From established treatments to novel therapeutic approaches. *Eur J Immunol* [Internet]. el 1 de enero de 2023 [citado el 16 de agosto de 2025];53(1):2149675. Disponible en: [/doi/pdf/10.1002/eji.202149675](https://doi.org/10.1002/eji.202149675)
19. Xue C, Yao Q, Gu X, Shi Q, Yuan X, Chu Q, et al. Evolving cognition of the JAK-STAT signaling pathway: autoimmune disorders and cancer. *Signal Transduct Target Ther* 2023 81 [Internet]. el 19 de mayo de 2023 [citado el 16 de agosto de 2025];8(1):1–24. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01468-7>
20. Ren P, Lu L, Cai S, Chen J, Lin W, Han F. Alternative Splicing: A New Cause and Potential Therapeutic Target in Autoimmune Disease. *Front Immunol.* el 17 de agosto de 2021;12:713540.
21. Harris RJ, Cheung A, Ng JCF, Laddach R, Chenoweth AM, Crescioli S, et al. Tumor-infiltrating B lymphocyte profiling identifies IgG-biased, clonally expanded prognostic phenotypes in triple-negative breast cancer. *Cancer Res* [Internet]. el 15 de agosto de 2021 [citado el 17 de agosto de 2025];81(16):4290–304. Disponible en: [/cancerres/article/81/16/4290/670274/Tumor-Infiltrating-B-Lymphocyte-Profiles](https://cancerres.org/article/81/16/4290/670274/Tumor-Infiltrating-B-Lymphocyte-Profiles)
22. Su R, Jin C, Zhou L, Cao Y, Kuang M, Li L, et al. Construction of a ceRNA network of hub genes affecting immune infiltration in ovarian cancer identified by WGCNA. *BMC Cancer*

- [Internet]. el 1 de diciembre de 2021 [citado el 17 de agosto de 2025];21(1):1–13. Disponible en: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12885-021-08711-w>
23. Hellberg S, Raffetseder J, Rundquist O, Magnusson R, Papapavlou G, Jenmalm MC, et al. Progesterone Dampens Immune Responses in In Vitro Activated CD4+ T Cells and Affects Genes Associated With Autoimmune Diseases That Improve During Pregnancy. *Front Immunol* [Internet]. el 12 de mayo de 2021 [citado el 17 de agosto de 2025];12:672168. Disponible en: www.frontiersin.org
 24. Shah K, Al-Haidari A, Sun J, Kazi JU. T cell receptor (TCR) signaling in health and disease. *Signal Transduct Target Ther* 2021 61 [Internet]. el 13 de diciembre de 2021 [citado el 17 de agosto de 2025];6(1):1–26. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-021-00823-w>
 25. Jonkman TH, Dekkers KF, Slieker RC, Grant CD, Ikram MA, van Greevenbroek MMJ, et al. Functional genomics analysis identifies T and NK cell activation as a driver of epigenetic clock progression. *Genome Biol* [Internet]. el 1 de diciembre de 2022 [citado el 17 de agosto de 2025];23(1):1–21. Disponible en: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13059-021-02585-8>
 26. Zhang QY, Ye XP, Zhou Z, Zhu CF, Li R, Fang Y, et al. Lymphocyte infiltration and thyrocyte destruction are driven by stromal and immune cell components in Hashimoto's thyroiditis. *Nat Commun* 2022 131 [Internet]. el 9 de febrero de 2022 [citado el 17 de agosto de 2025];13(1):1–18. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-28120-2>
 27. Caetano AJ, Redhead Y, Karim F, Dhimi P, Kannambath S, Nuamah R, et al. Spatially resolved transcriptomics reveals pro-inflammatory fibroblast involved in lymphocyte recruitment through CXCL8 and CXCL10. *Elife* [Internet]. el 17 de enero de 2023 [citado el 17 de agosto de 2025];12:e81525. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9897724/>
 28. Thorlacius GE, Björk A, Wahren-Herlenius M. Genetics and epigenetics of primary Sjögren syndrome: implications for future therapies. *Nat Rev Rheumatol* 2023 195 [Internet]. el 13 de marzo de 2023 [citado el 17 de agosto de 2025];19(5):288–306. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41584-023-00932-6>
 29. Goenka A, Khan F, Verma B, Sinha P, Dmello CC, Jogalekar MP, et al. Tumor microenvironment signaling and therapeutics in cancer progression. *Cancer Commun* [Internet]. el 1 de mayo de 2023 [citado el 17 de agosto de 2025];43(5):525–61. Disponible en: [/doi/pdf/10.1002/cac2.12416](https://doi/pdf/10.1002/cac2.12416)
 30. Wang Z, Zhang W, Chen L, Lu X, Tu Y. Lymphopenia in sepsis: a narrative review. *Crit Care* 2024 281 [Internet]. el 20 de septiembre de 2024 [citado el 17 de agosto de 2025];28(1):1–21. Disponible en: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13054-024-05099-4>
 31. Noack M, Miossec P. Importance of lymphocyte–stromal cell interactions in autoimmune and inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2021 179 [Internet]. el 3 de agosto de 2021 [citado el 17 de agosto de 2025];17(9):550–64. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41584-021-00665-4>
 32. Fukasawa T, Yoshizaki A, Ebata S, Yoshizaki-Ogawa A, Asano Y, Enomoto A, et al. Single-cell-level protein analysis revealing the roles of autoantigen-reactive B lymphocytes

- in autoimmune disease and the murine model. *Elife* [Internet]. el 1 de diciembre de 2021 [citado el 17 de agosto de 2025];10:e67209. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8639144/>
33. Gianchecchi E, Delfino D V., Fierabracci A. Natural Killer Cells: Potential Biomarkers and Therapeutic Target in Autoimmune Diseases? *Front Immunol* [Internet]. el 19 de febrero de 2021 [citado el 17 de agosto de 2025];12:616853. Disponible en: www.frontiersin.org
34. Dodd KC, Menon M. Sex bias in lymphocytes: Implications for autoimmune diseases. *Front Immunol.* el 24 de noviembre de 2022;13:945762.
35. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med* [Internet]. el 1 de febrero de 2022 [citado el 17 de agosto de 2025];22(1):9–25. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10238-021-00728-6>
36. Tison A, Garaud S, Chiche L, Cornec D, Kostine M. Immune-checkpoint inhibitor use in patients with cancer and pre-existing autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2022 1811 [Internet]. el 5 de octubre de 2022 [citado el 17 de agosto de 2025];18(11):641–56. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41584-022-00841-0>
37. Ye H, Zhao J, Xu X, Zhang D, Shen H, Wang S. Role of adenosine A2a receptor in cancers and autoimmune diseases. *Immunity, Inflamm Dis* [Internet]. el 1 de abril de 2023 [citado el 17 de agosto de 2025];11(4):e826. Disponible en: [/doi/pdf/10.1002/iid3.826](https://doi.org/10.1002/iid3.826)
38. Ferrari SM, Paparo SR, Ragusa F, Elia G, Mazzi V, Patrizio A, et al. Chemokines in thyroid autoimmunity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. el 1 de marzo de 2023 [citado el 17 de agosto de 2025];37(2):101773. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X23000441>
39. Sundaresan B, Shirafkan F, Ripperger K, Rattay K. The Role of Viral Infections in the Onset of Autoimmune Diseases. *Viruses* 2023, Vol 15, Page 782 [Internet]. el 18 de marzo de 2023 [citado el 17 de agosto de 2025];15(3):782. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1999-4915/15/3/782/htm>
40. Gallo D, Baci D, Kustrimovic N, Lanzo N, Patera B, Tanda ML, et al. How Does Vitamin D Affect Immune Cells Crosstalk in Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci* 2023, Vol 24, Page 4689 [Internet]. el 28 de febrero de 2023 [citado el 17 de agosto de 2025];24(5):4689. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/5/4689/htm>
41. Liu Z, Liang Q, Ren Y, Guo C, Ge X, Wang L, et al. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduct Target Ther* 2023 81 [Internet]. el 13 de mayo de 2023 [citado el 17 de agosto de 2025];8(1):1–16. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01451-2>
42. Chen Z, Han F, Du Y, Shi H, Zhou W. Hypoxic microenvironment in cancer: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther* 2023 81 [Internet]. el 17 de febrero de 2023 [citado el 17 de agosto de 2025];8(1):1–23. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01332-8>
43. Zhang J, Huang D, Saw PE, Song E. Turning cold tumors hot: from molecular mechanisms to clinical applications. *Trends Immunol* [Internet]. el 1 de julio de 2022 [citado el 17 de agosto de 2025];43(7):523–45. Disponible en:

<https://www.cell.com/action/showFullText?pii=S1471490622000965>

44. Bürger C, Vargas-Uricoechea H. Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease. *Cells* 2023, Vol 12, Page 918 [Internet]. el 16 de marzo de 2023 [citado el 17 de agosto de 2025];12(6):918. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/12/6/918/htm>
45. Saatci O, Huynh-Dam KT, Sahin O. Endocrine resistance in breast cancer: from molecular mechanisms to therapeutic strategies. *J Mol Med* 2021 9912 [Internet]. el 8 de octubre de 2021 [citado el 17 de agosto de 2025];99(12):1691–710. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00109-021-02136-5>
46. Bitar S Al, El-Sabban M, Doughan S, Abou-Kheir W. Molecular mechanisms targeting drug-resistance and metastasis in colorectal cancer: Updates and beyond. *World J Gastroenterol* [Internet]. el 7 de marzo de 2023 [citado el 17 de agosto de 2025];29(9):1395. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10044855/>
47. Zhao LY, Mei JX, Yu G, Lei L, Zhang WH, Liu K, et al. Role of the gut microbiota in anticancer therapy: from molecular mechanisms to clinical applications. *Signal Transduct Target Ther* 2023 81 [Internet]. el 13 de mayo de 2023 [citado el 17 de agosto de 2025];8(1):1–27. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01406-7>
48. Huldani H, Rashid AI, Turaev KN, Opuencia MJC, Abdelbasset WK, Bokov DO, et al. Concanavalin A as a promising lectin-based anti-cancer agent: the molecular mechanisms and therapeutic potential. *Cell Commun Signal* [Internet]. el 1 de diciembre de 2022 [citado el 17 de agosto de 2025];20(1):1–14. Disponible en: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s12964-022-00972-7>
49. Sroka-Tomaszewska J, Trzeciak M. Molecular Mechanisms of Atopic Dermatitis Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 2021, Vol 22, Page 4130 [Internet]. el 16 de abril de 2021 [citado el 17 de agosto de 2025];22(8):4130. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/8/4130/htm>
50. Hou J, Hsu JM, Hung MC. Molecular mechanisms and functions of pyroptosis in inflammation and antitumor immunity. *Mol Cell* [Internet]. el 18 de noviembre de 2021 [citado el 17 de agosto de 2025];81(22):4579–90. Disponible en: <https://www.cell.com/action/showFullText?pii=S1097276521007371>
51. Wu B, Zhang B, Li B, Wu H, Jiang M. Cold and hot tumors: from molecular mechanisms to targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2024 91 [Internet]. el 18 de octubre de 2024 [citado el 17 de agosto de 2025];9(1):1–65. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01979-x>
52. Ji H, Hu C, Yang X, Liu Y, Ji G, Ge S, et al. Lymph node metastasis in cancer progression: molecular mechanisms, clinical significance and therapeutic interventions. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. el 1 de diciembre de 2023 [citado el 17 de agosto de 2025];8(1):1–33. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-023-01576-4>