

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**POSGRADO DE CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS**

**Análisis de la expresión de AIM2 en artritis inducida  
por colágeno tipo II/CIA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE**

**MAESTRA EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**Lic. en Biología Flor Itzel Lira Hernández**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**POSGRADO DE CIENCIAS FARMACOBIOLOGICAS**

**Análisis de la expresión de AIM2 en artritis inducida  
por colágeno tipo II/CIA**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL GRADO DE**

**MAESTRA EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**Lic. en Biología Flor Itzel Lira Hernández**

Dra. Elena Edith Uresti Rivera \_\_\_\_\_

Dra. Mariana Haydee García Hernández \_\_\_\_\_

Dra. Diana Patricia Portales Pérez \_\_\_\_\_

San Luis Potosí, S.L.P. México

Agosto, 2021

San Luis Potosí, S.L.P.  
Agosto 09, 2021

**Comité Académico del Posgrado  
En Ciencias Farmacobiológicas  
Facultad de Ciencias Químicas / UASLP  
Presente.**

Por medio de la presente comunicamos que la tesis llevada a cabo por la alumna de Maestría Lic. Flor Itzel Lira Hernández, titulada “Análisis de la expresión de AIM2 en artritis inducida por colágeno tipo II/CIA”, ha sido concluida y aprobada por el comité tutorial para dar inicio a los trámites correspondientes para su titulación, la cual tendrá lugar el próximo día 13 de agosto del 2021 a las 14:00 hrs. en el Auditorio Chico (G203), de la Facultad.

ATENTAMENTE

Dra. Edith Elena Uresti Rivera

---

Director de Tesis

Dra. Mariana Haydee García Hernández

---

Co-Director

Dra. Diana Patricia Portales Pérez

---

Asesor



Análisis de la expresión de AIM2 en artritis inducida por colágeno tipo II/CIA by Flor Itzel Lira Hernández is licensed under a [Creative Commons Reconocimiento NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

El programa de Maestría o Doctorado en Ciencias Farmacobiológicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Programa Nacional de Posgrados de Calidad (PNPC) del CONACyT, registro 003382, en el Nivel Maestría. Número de registro de la beca otorgada por CONACyT: 833203.

## **Resumen**

Antecedentes. La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica donde el componente inflamatorio es crítico para la artropatía. AIM2 es un receptor de reconocimiento de patrones que reconoce DNA de doble cadena (dsDNA) de diferentes orígenes. La activación de AIM2 guía a la formación del inflamasoma, que resulta en la secreción de la IL-1b e IL-18. La IL-1b, tiene un papel crítico en la patología de la AR contribuyendo con el proceso inflamatorio, degradación de cartílago y erosión de hueso. La ausencia del receptor AIM2 en artritis inducida por DNA disminuye síntomas de inflamación en la articulación y la severidad de la artritis. En pacientes con AR se detectó una disminución de AIM2 en células CD14 positivas en circulación asociada a la duración y actividad de la enfermedad, evaluada a través de DAS28. Sugiriendo una participación de AIM2 a nivel de tejido específico en artritis reumatoide.

El objetivo de este estudio es la evaluación de la participación del inflamasoma AIM2 en la progresión de AR inducida por colágeno tipo II, CIA

Material y métodos. Se incluyeron 20 ratones macho DBAJ/1 a los cuales se les indujo CIA. Las articulaciones de ratones con CIA fueron clasificadas en fases de inicio, pico y remisión. Los ratones fueron sacrificados y se obtuvieron sus extremidades. La histopatología de las articulaciones se evaluó en cortes de tejido utilizando la tinción con hematoxilina/eosina. Además, se evaluó la expresión de AIM2 por inmunohistoquímica y la expresión relativa de AIM2, ASC, Caspasa-1 e IL-1b fue evaluada por PCR en tiempo real.

Palabras clave. Artritis reumatoide, CIA, AIM2, ASC, caspasa-1, IL-1b.

## **Abstract**

Background. Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease in which the inflammatory component is critical for arthropathic damage. AIM2 is a pattern recognition receptor that recognizes double-stranded DNA (dsDNA) from different origins. Activation of AIM2 leads to the formation of the inflammasome, which results in the secretion of IL-1b and IL-18. IL-1b has a critical role in RA pathology, since it contributes to the inflammatory process, cartilage degradation and bone erosion. The absence of the AIM2 receptor in DNA-induced arthritis decreases symptoms of inflammation in the joint and the severity of arthritis. In patients with RA, a decrease in AIM2 in circulating CD14 positive cells was detected, and this reduction was associated with the duration of the disease, as well as the activity evaluated through DAS28 score.

The aim of this study was to evaluate the participation of the inflammasome AIM2 in the progression of a Type II Collagen-Induced Arthritis (CIA).

Material and methods. 20 male mice DBAJ / 1 to which were induced CIA included. The joints of mice with CIA were classified into phases of initiation, peak and remission. The mice were sacrificed and their limbs were obtained. Joint histopathology was evaluated in tissue sections using hematoxylin / eosin staining. Furthermore, the expression of AIM2 was evaluated by immunohistochemistry and the relative expression of AIM2, ASC, Caspase-1 and IL-1b was evaluated by real-time PCR.

Keywords. Rheumatoid arthritis, CIA, AIM2, ASC, caspase-1, IL-1b.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	11
HIPÓTESIS.....	11
OBJETIVOS.....	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	12
MATERIALES Y METODOS.....	12
BIBLIOGRAFÍA.....	15
GLOSARIO.....	18



## Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por inflamación y destrucción progresiva de la articulación, la cual guía a discapacidad, manifestaciones sistémicas y mortalidad prematura (Pincus, 1995). La prevalencia de la AR a nivel mundial es aproximadamente de 0.8% (Galarza-Delgado et al., 2017). La patogénesis de la artritis reumatoide involucra la participación de diferentes células del sistema inmune como células T, monocitos, macrófagos, neutrófilos y células residentes de la articulación (sinoviocitos), la comunicación entre estas células se lleva a cabo a través de la secreción de citocinas, dentro de las más importantes se encuentran la IL-1 y el TNF- $\alpha$  que tienen diferentes funciones biológicas que guían a efectos fisiopatológicos de la artritis reumatoide (Arend and Dayer, 1995; Dinarello, 1996).

Dentro del sistema inmune innato se han descrito receptores de reconocimiento de patrones, entre ellos se encuentra el inflamasoma AIM2 (Lugrin and Martinon, 2018). Esta plataforma está compuesta por un receptor con dominio de oligomerización y unión a nucleótido AIM2 (ausente en melanoma 2), un dominio pirina N-terminal, un dominio HIN-200 (proteínas nucleares inducibles por interferón hematopoyético que contienen repetición de 200 aminoácidos) y proteína asociada a apoptosis (ASC) (Jin et al., 2013). AIM2 es un receptor inducible por interferones (IFN) (Choubey et al., 2010), que reconoce DNA de doble cadena (dsDNA) de diferentes orígenes (virus, bacterias, y endógeno) (Man et al., 2016). La activación de AIM2 guía a la formación de una plataforma de proteínas conocida como inflamasoma, que a su vez promueve la activación de caspasa-1, generando muerte celular programada dependiente de caspasa-1 (piroptosis), así como, la maduración y secreción de la IL-1 $\beta$  e IL-18 (Bergsbaken et al., 2009). Bajo ciertas circunstancias estos receptores pueden responder a moléculas propias, por ejemplo, ácidos nucleicos endógenos, de esta manera desencadenando posibles patologías como la AR.

La participación de AIM2 en artritis se ha estudiado anteriormente. En este sentido, en un modelo de artritis inducida por DNA se observó que la ausencia de AIM2, disminuye

la severidad y signos de inflamación como la expresión de citocinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF e IFN- $\gamma$ ), asimismo, se observó reducción de caspasa-1 (Jakobs et al., 2015). Además, se observó una disminución de porcentajes de células CD14+AIM2+ en pacientes con AR, asociada a la evolución de la enfermedad y la actividad (medida a través de DAS28) (Mendez-Frausto et al., 2020). Además, los perfiles de expresión de genes en tejido sinovial de pacientes con AR comparados con osteoartritis (OA) mostraron que AIM2 se encontraba dentro de los genes diferencialmente expresados (DEG) en pacientes con AR, sugiriéndolo como un factor de patogenicidad o relevancia terapéutica. Asimismo, estos DEG estuvieron principalmente involucrados vías que sensan DNA citosólico (Li et al., 2019). Por otro lado, existe evidencia experimental que implica a la IL-1 en la patogénesis de la AR. Los niveles de IL-1b en plasma y fluido sinovial de pacientes con AR se asocian con la actividad y erosión de hueso (Fong et al., 1994; Rooney et al., 1990). IL-1b estimula la liberación de metaloproteasas de matriz (MMP) que degradan cartílago, promueve la diferenciación de osteoclastos a través de inducir la expresión de RANKL en células T, lo que guía a la erosión de hueso (Kay and Calabrese, 2004). Asimismo la IL-1b induce la producción de citocinas pro-inflamatorias como TNF-a (Kay and Calabrese, 2004). Además, el uso de anakinra, una proteína recombinante del antagonista natural del receptor de la IL-1 (IL-1Ra), disminuyó los niveles de la proteína C reactiva (PCR), asimismo disminuyó la progresión radiológica evaluada a través del conteo de articulaciones que presentan erosión (Botsios et al., 2007; Bresnihan et al., 1998).

Considerando la participación crítica de IL-1b en la patogénesis de la AR, asimismo que la ausencia de AIM2 se asocia a la disminución de caspasa-1, de signos de inflamación y de la severidad en un modelo de artritis inducida por DNA, y que AIM2 se describió como un gen diferencialmente expresado en AR que puede participar como factor patogénico en esta enfermedad, en este estudio se evaluó la expresión del inflamasoma AIM2 en articulaciones durante el desarrollo y progresión de la artritis inducida por colágeno tipo II.

## **Justificación**

La artritis reumatoide (AR) es un importante problema de salud debido a la discapacidad que provoca. Su prevalencia en México es de aproximadamente 1.6%. La etiología de la AR sigue siendo desconocida ya que es una enfermedad multifactorial que implica tanto componentes genéticos como ambientales. Existe escasa información sobre los mecanismos precisos que llevan a la proliferación del tejido sinovial, la destrucción del cartílago articular y la degradación ósea. AIM2 es un receptor de reconocimiento de patrones que detecta DNA por lo que induce a la activación del inflamasoma. Como resultado de la activación de AIM2 se secretan citocinas pro-inflamatorias como IL-1 $\beta$  e IL-18 y se produce la muerte de las células por piroptosis. En estudios anteriores se demostró que DNA endógeno provocó la activación de Caspasa-1 y la secreción de IL-1 $\beta$  e IL-18 dependiente de la activación de AIM2. Asimismo, en un modelo de poliartritis se observó que en ausencia de AIM2 disminuyeron signos histopatológicos en las articulaciones. Por otro lado, se observó una disminución en los monocitos que expresan AIM2 en pacientes con AR asociada a la actividad de la enfermedad y a la evolución. Además, encontramos que no existía una asociación entre los porcentajes de las células CD14+AIM2+ y los niveles anti-CCP ni con los niveles séricos de anti-FR. Tomando en cuenta estos antecedentes en este estudio se evaluará la participación del inflamasoma AIM2 en tejido específico (articulaciones) durante el desarrollo de la artritis reumatoide en un modelo murino. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es determinar la expresión y actividad del Inflamasoma AIM2 durante el desarrollo y progresión de la artritis inducida por colágeno tipo II. Con el propósito de describir la participación de AIM2 en el daño articular en la artritis reumatoide. Los resultados derivados de este proyecto nos permitirán un mayor conocimiento sobre la patogénesis de la artritis reumatoide a nivel de tejido específico (articulación).

## **Hipótesis**

La expresión y activación de AIM2 se encuentren incrementadas y asociadas a la infiltración celular en las articulaciones, así como, a la actividad de los osteoclastos en los ratones con CIA

## **Objetivos**

### Objetivo general

Evaluar la expresión y actividad del Inflamasoma AIM2 durante el desarrollo y progresión de la artritis inducida por colágeno tipo II

### Objetivos específicos

- 1) Evaluación de la histopatología de las articulaciones de ratones con CIA, como infiltración de células, con la tinción de Hematoxilina & Eosina.
- 2) Evaluación de la expresión de moléculas asociadas a la activación AIM2: ASC, Caspasa-1e IL-1b por qPCR en articulaciones de ratones con CIA.
- 3) Evaluación de la expresión de AIM2 por inmuno-histoquímica en articulaciones de ratones con CIA.

## **Materiales y métodos**

*Ratones.* En este estudio se incluyeron 20 ratones macho DBAJ/1 de 3 a 4 semanas de edad que fueron adquiridos en Harlan y alojados siguiendo las directrices del Bioterio de la Universidad Autónoma de Zacatecas, UAZ. Se mantuvieron con una temperatura y humedad relativa, con ciclos de luz/obscuridad de 12 horas, con agua y alimento ad libitum. Los experimentos se realizaron de acuerdo con las directrices del Comité de Ética de la Comisión Nacional de Investigación Científica (CNIC) del Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS.

*Artritis inducida por colágeno tipo II (CIA).* Inducción de CIA se realizó de acuerdo con la descrito por Inglis y cols. (Inglis et al., 2008). En breve, los ratones se inmunizaron por vía intradérmica con aguja de un calibre 25X16mm en la base de la cola con 100µL de una emulsificación de colágeno tipo II de pollo (2mg/mL) en 0.05M de ácido acético, en volumen equivalente de adyuvante completo de Freund (2mg/mL). 21 días después de la primera inmunización se dio un refuerzo con 100µL de colágeno tipo II de pollo (CII) (2mg/mL) en 0.05M de ácido acético y emulsificado en volumen equivalente de

adyuvante incompleto de Freund (2mg/mL). Ratones fueron monitorizados 3 veces por semana para registro de los síntomas clínicos hasta el día del sacrificio el cual se realizó con una guillotina. La severidad clínica de artritis se evaluó usando un sistema de puntaje descrito por Brand y cols. (Brand et al., 2007): grado 0=sin eritema o inflamación; grado 1= eritema o inflamación confinada en tarsos y articulación del tobillo; grado 2=eritema e inflamación leve extendida desde la articulación del tobillo hasta los tarsos; grado 3= eritema e inflamación moderada desde la articulación del tobillo hasta los metatarsos; grado 4= eritema e inflamación severa que abarque articulación del tobillo, pata dedos y anquilosis en las extremidades.

*Clasificación en fases de la CIA.* Se clasificó a las articulaciones de los ratones de acuerdo con la descrito por Booth y cols (Booth et al., 2008). Brevemente, se obtuvieron cuatro grupos experimentales asignados a las fases de inicio, pico y remisión de la CIA, así como el grupo control. En este sentido, la fase de inicio incluyó articulaciones que presentaron grado de severidad clínica igual a 2; en la fase de pico se incluyeron articulaciones que presentaron grado de severidad clínica igual a 4; en la fase de remisión se incluyeron articulaciones que presentaron grado 2 o 3, después de haber presentado un grado de severidad de 4. Cuando las articulaciones de los ratones alcanzaron el puntaje para cada categoría los ratones fueron sacrificados con guillotina, se retiraron las extremidades.

*Inmuno-histoquímica.* Las articulaciones de los ratones fueron fijadas en formalina al 10% por 3 días. Posteriormente fueron descalcificadas en EDTA al 10% y embebidas en parafina. Se realizaron cortes de 3µm, los cuales fueron tratados con peróxido de hidrogeno al 2.1%. Se lavó con PBS y se realizó el bloqueo con suero de humano al 12% a temperatura ambiente por 1.5 horas. Los cortes se incubaron con anticuerpo primario anti-AIM2 por 12-24 horas. Cortes fueron incubados con un anticuerpo secundario IgG conjugado con biotina por 1.5 horas a temperatura ambiente. Para la detección se utilizó biotina-streptovidina/peroxidasa utilizando como sustrato 3,3-diminobenzidina. La contratación se realizó utilizando hematoxilina/eosina de Meyer. Los cortes fueron evaluados para el porcentaje de células positivas o negativas en

microscopio AXIOVERT 200M CARL ZEISS a magnificación de 100x. Se identificaron 600 células por laminilla en campos aleatorios.

*Extracción de RNA mensajero por técnica de trizol.* Las articulaciones se colocaron en RNAlater y se almacenaron a  $-70^{\circ}$  hasta su análisis. RNA total se extrajo con Trizol Reagent, se incubó durante 5 minutos a temperatura ambiente, se centrifugó a 13000 rpm por 5 minutos, se extrajo en sobrenadante y se agregó cloroformo, se mezcló y se incubó a temperatura ambiente de 2 a 3 min, se centrifugó a 1300 rpm por 15 minutos. Se obtuvo la fase acuosa, se agregó isopropanol y se incubó a temperatura ambiente por 5 minutos, se centrifugó a 13000 rpm por 5 minutos. Se obtuvo un pellet al que se le agregó etanol al 70 por ciento. Se centrifugó a 13000 rpm por 10 minutos, se descartó el sobrenadante y el pellet se resuspendió en 30  $\mu$ L de agua libre de DNAsas y RNAsas. Finalmente se evaluó la calidad y cantidad del RNA obtenido en un espectrofotómetro UV/Visible, tomando en cuenta una relación de absorbancia 260/280. Un valor mayor a 1.8 se consideró aceptable.

*Determinación de la expresión de AIM2, ASC, Caspasa-1, IL-1 $\beta$  por PCR tiempo Real.* Se utilizó 1 microgramo de RNA total para realizar la síntesis de cDNA usando oligo-dT primer. Para la reacción se preparó 100mM de dNTPs, 1  $\mu$ L (50 U/ $\mu$ L) de Transcriptasa inversa MultiScribe, 1.5  $\mu$ L de buffer para transcripción inversa 10X, 0.2  $\mu$ L (20 U/ $\mu$ L) de inhibidor de RNAsas, 4.15  $\mu$ L de agua libre de nucleasas y 3  $\mu$ L de RT primer por cada reacción a un volumen final de 15 $\mu$ L. Los primers se describen en la tabla 1. Las condiciones del ciclo térmico consistieron en 10 min a  $95^{\circ}\text{C}$ , seguido de 40 ciclos de 10s a  $95^{\circ}\text{C}$  y 40s a  $60^{\circ}\text{C}$ . La expresión de AIM2 fue analizada utilizando el método  $2^{-\Delta\text{Cq}}$ .

*Análisis estadístico.* Para determinar la normalidad de los datos se utilizó una prueba de Kolmogorov-Smirnov, para evaluar la homocedasticidad se usó una prueba de Bartlett. Se utilizó una prueba ANOVA de una vía para determinar diferencias entre grupos. Para los análisis de correlación se utilizó una prueba de correlación de Pearson. Para estas pruebas se utilizó el software de GraphPad Prism 5.0. Y Sigma stat (San Diego, Calif. USA). Se consideró significativo un valor de  $p \leq 0.05$ .

## **Bibliografía**

- Arend, W. P., Dayer, J. M., 1995. Inhibition of the production and effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 38, 151-60.
- Bakele, M., et al., 2014. Localization and functionality of the inflammasome in neutrophils. *J Biol Chem.* 289, 5320-9.
- Bergsbaken, T., et al., 2009. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol.* 7, 99-109.
- Booth, G., et al., 2008. Gene expression profiles at different stages of collagen-induced arthritis. *Autoimmunity.* 41, 512-21.
- Botsios, C., et al., 2007. [Anakinra, a recombinant human IL-1 receptor antagonist, in clinical practice. Outcome in 60 patients with severe rheumatoid arthritis]. *Reumatismo.* 59, 32-7.
- Brand, D. D., et al., 2007. Collagen-induced arthritis. *Nat Protoc.* 2, 1269-75.
- Bresnihan, B., et al., 1998. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 41, 2196-204.
- Choubey, D., et al., 2010. Interferon-inducible p200-family proteins as novel sensors of cytoplasmic DNA: role in inflammation and autoimmunity. *J Interferon Cytokine Res.* 30, 371-80.
- Cross, A., et al., 2003. Synovial fluid neutrophils transcribe and express class II major histocompatibility complex molecules in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 48, 2796-806.
- Dinarello, C. A., 1996. Biologic basis for interleukin-1 in disease. *Blood.* 87, 2095-147.
- Fong, K. Y., et al., 1994. Cytokine concentrations in the synovial fluid and plasma of rheumatoid arthritis patients: correlation with bony erosions. *Clin Exp Rheumatol.* 12, 55-8.
- Galarza-Delgado, D. A., et al., 2017. Prevalence of comorbidities in Mexican mestizo patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 37, 1507-1511.

Ippagunta, S. K., et al., 2010. Inflammasome-independent role of apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD (ASC) in T cell priming is critical for collagen-induced arthritis. *J Biol Chem.* 285, 12454-62.

Jakobs, C., et al., 2015. AIM2 Drives Joint Inflammation in a Self-DNA Triggered Model of Chronic Polyarthritis. *PLoS One.* 10, e0131702.

Jin, T., et al., 2013. Structure of the absent in melanoma 2 (AIM2) pyrin domain provides insights into the mechanisms of AIM2 autoinhibition and inflammasome assembly. *J Biol Chem.* 288, 13225-35.

Kay, J., Calabrese, L., 2004. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 43 Suppl 3, iii2-iii9.

Khandpur, R., et al., 2013. NETs are a source of citrullinated autoantigens and stimulate inflammatory responses in rheumatoid arthritis. *Sci Transl Med.* 5, 178ra40.

Li, W. C., et al., 2019. Identification of differentially expressed genes in synovial tissue of rheumatoid arthritis and osteoarthritis in patients. *J Cell Biochem.* 120, 4533-4544.

Lugrin, J., Martinon, F., 2018. The AIM2 inflammasome: Sensor of pathogens and cellular perturbations. *Immunol Rev.* 281, 99-114.

Man, S. M., et al., 2016. DNA-sensing inflammasomes: regulation of bacterial host defense and the gut microbiota. *Pathog Dis.* 74, ftw028.

Mendez-Frausto, G., et al., 2020. Expression and activity of AIM2-inflammasome in rheumatoid arthritis patients. *Immunobiology.* 225, 151880.

Papadaki, G., et al., 2016. Neutrophil extracellular traps exacerbate Th1-mediated autoimmune responses in rheumatoid arthritis by promoting DC maturation. *Eur J Immunol.* 46, 2542-2554.

Perez-Martinez, P. I., et al., 2020. Anti-inflammatory effect of omega unsaturated fatty acids and dialysable leucocyte extracts on collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. *Int J Exp Pathol.* 101, 55-64.

Pincus, T., 1995. Long-term outcomes in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 34 Suppl 2, 59-73.

Rooney, M., et al., 1990. Interleukin 1 beta in synovial fluid is related to local disease activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 10, 217-9.



Sollberger, G., et al., 2018. Neutrophil Extracellular Traps: The Biology of Chromatin Externalization. *Dev Cell.* 44, 542-553.

Unterholzner, L., 2013. The interferon response to intracellular DNA: why so many receptors? *Immunobiology.* 218, 1312-21.

Wang, C. H., et al., 2011. Expression of CD147 (EMMPRIN) on neutrophils in rheumatoid arthritis enhances chemotaxis, matrix metalloproteinase production and invasiveness of synoviocytes. *J Cell Mol Med.* 15, 850-60.

Zhang, Y., et al., 2016. NLRP3 Inflammasome Plays an Important Role in the Pathogenesis of Collagen-Induced Arthritis. *Mediators Inflamm.* 2016, 9656270.

## **GLOSARIO**

AIM2	Ausente en melanoma 2
AR	Artritis Reumatoide
ASC	Proteína asociada a apoptosis
DNA	Acido desoxirribonucleico
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNA <sub>dc</sub>	Ácido desoxirribonucleico de doble cadena
dNTP	Deoxinucleósido trifosfato
CARD	Dominio de activación y reclutamiento de caspasas
CCP	Anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados
CD	Cluster de diferenciación
CIA	Artritis inducida por colágeno
DAMPs	Patrones moleculares asociados a daño
DMARD	Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (fármacos antirreumáticos Modificadores de la enfermedad)
FR	Factor reumatoide
HIN-200	Proteínas nucleares inducibles por interferón hematopoyético que contienen repetición de 200 aminoácidos
Ig	Inmunoglobulina
IFN	Interferón
IL	Interleucina
NET	Trampa extracelular de neutrófilos
PAMPs	Patrones moleculares asociados a daño

PBMC	Células mononucleares de sangre periférica
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PBS	Buffer de solución salina con fosfato
PRRs	Receptores de reconocimiento de patrones
RANKL	Ligando del receptor
TNF	Factor de necrosis tumoral
TGF	Factor transformador del crecimiento beta

