

# *Polimorfismo de genes TAP1 y TAP2 en pacientes con lupus eritematoso sistémico*

## *TAP2\*0201 es un marcador de susceptibilidad*

José Fernando Molina, Paula A. Correa, José A. Gómez, Javier Molina,  
Juan-Manuel Anaya · Medellín, Colombia

**Objetivos:** examinar la influencia del polimorfismo de los genes TAP1 y TAP2 en la susceptibilidad y el curso clínico del lupus eritematoso sistémico (LES).

**Métodos:** estudio exploratorio, transversal, controlado en mujeres con diagnóstico de LES clasificadas de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR 82), e individuos sanos apareados a las pacientes por género, edad y geografía. El polimorfismo de los genes TAP1 y TAP2 se examinó mediante el método de reacción en cadena de la polimerasa con amplificación de sistemas de mutación refractaria. Los anticuerpos antinucleares y anti-DNA se determinaron por IFI y los anti-cromatina y los extractables del núcleo (Ro, La, Sm, RNP) por ELISA. La severidad de la enfermedad se evaluó según el puntaje de daño SLICC/ACR.

**Resultados:** se examinaron 65 pacientes y 80 controles. Los alelos TAP1 y TAP2 más frecuentemente encontrados en la población, tanto de pacientes como de controles, fueron el TAP1\*0101 (75% vs. 71%) y TAP2\*0101 (82% vs. 70%). El alelo TAP2\*0201 se asoció al LES (77% vs. 39%, OR: 5.3, IC95%: 2.6-11, p<0.0001), sin embargo no se observó influencia de ningún alelo TAP1 o TAP2 sobre el curso de la enfermedad, la presencia de autoanticuerpos específicos ni sobre la severidad de la misma.

**Conclusión:** los resultados indican que, en la población estudiada, el alelo TAP2\*0201 es un marcador de susceptibilidad para LES, y que los alelos TAP1 y TAP2 no afectan la expresión clínica ni la respuesta inmune de estos pacientes. Estos hallazgos confirman la hipótesis que los genes que confieren riesgo para desarrollar LES pueden ser diferentes a los que influyen en la producción de autoanticuerpos. (*Acta Med Colomb* 2001 ;26:3-8).

**Palabras clave;** *gen TAP1, gen TAP2, alelo TAP2\*0201, lupus eritematoso sistémico, marcador de susceptibilidad.*

### Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad crónica autoinmune, heterogénea, que afecta principalmente a mujeres durante la edad reproductiva. A pesar de que su etiología es desconocida, múltiples factores de predisposición juegan un papel importante, entre los cuales sobresalen los genéticos, los ambientales, los infecciosos y los hormonales (1).

La influencia genética está establecida por los estudios en cepas de ratones (lupus murino), en familiares y gemelos, y por la asociación de la enfermedad a algunos antígenos del sistema HLA y la deficiencia de factores del complemento (2). La incidencia del LES en familiares de primer o segundo grado es de cinco a 10% y existe concordancia de la enfermedad en 25% de los gemelos monocigóticos (1,2).

También, son frecuentes algunas alteraciones inmunológicas en familiares de pacientes lúpicos.

De los factores genéticos que determinan la respuesta inmune, algunos genes del complejo mayor de histocom-

---

Este trabajo mereció mención de honor en investigación clínica en el XVI Congreso Colombiano de Medicina Interna, realizado en Bogotá (Octubre de 2000) y fue presentado en el LXIV Congreso del Colegio Americano de Reumatología en Filadelfia, E.U. (Noviembre de 2000).

Dr. José Fernando Molina: Profesor Asociado de Medicina Interna y Reumatología, Facultad de Medicina, Universidad Pontificia Bolivariana (UPB), Jefe Unidad de Reumatología, Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU); Paula A. Correa: Investigadora, Unidad de Reumatología, Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB); Dr. José A. Gómez: Residente de Medicina Interna, Facultad de Medicina, UPB; Dr. Javier Molina: Profesor Invitado, Unidad de Reumatología, CIB; Dr. Juan-Manuel Anaya: Jefe Unidad de Reumatología, CIB, y Clínica Universitaria Bolivariana, Facultad de Medicina, UPB. Medellín.

patibilidad (CMH) se han estudiado en forma extensa, en particular aquellos del HLA-DR. A pesar de la gran variabilidad étnica y geográfica, la asociación de HLA al LES se encuentra con frecuencia, y la presencia de los alelos DR2 y DR3 determina un riesgo de la enfermedad de dos a cinco veces. Sin embargo, estos genes parecen ejercer más influencia en la producción de autoanticuerpos específicos, principalmente anti-Ro y anti-La (2). De los genes del CMH que codifican las proteínas del complemento, los alelos nulos de C4A tienen mayor asociación con la entidad. La deficiencia de C4A determina un alto riesgo para el desarrollo del LES (3).

Además de los alelos HLA y del complemento, otros genes del CMH podrían estar involucrados en la susceptibilidad al LES, como son los genes TAP1 y TAP2, ubicados en la región clase II de dicho complejo. Estos genes codifican péptidos asociados al transporte antigénico, los cuales están compuestos por dos subunidades que conforman la proteína de membrana celular perteneciente a la superfamilia de los transportadores ABC (del cassette de unión al ATP) (4). El dímero del TAP se encarga de transportar péptidos antigénicos unidos a las moléculas HLA-clase I y también del transporte endógeno de algunos péptidos presentados por el HLA clase II (5), desde el citosol hasta el retículo endoplásmico de la célula, para ser presentados a los linfocitos T. Al menos cuatro alelos para el TAP1 y ocho para el TAP2 se han descrito hasta ahora. Dado su polimorfismo, su localización dentro del CMH y su papel en el procesamiento antigénico, estos genes son candidatos muy interesantes en el estudio de predisposición genética a las enfermedades autoinmunes.

En el LES solo algunos estudios han evaluado la asociación de la enfermedad con los genes TAP1 y TAP2 (6-10), y no existe información sobre éstas en la población latinoamericana. Por lo tanto, el presente trabajo evaluó la influencia del polimorfismo del TAP1 y el TAP2 sobre la susceptibilidad, la expresión clínica, la severidad de la enfermedad así como sobre la producción de los diferentes autoanticuerpos en una población colombiana de pacientes con LES.

## Material y método

### Pacientes y controles

Este fue un estudio exploratorio, multicéntrico, transversal y controlado, en el que se incluyeron pacientes de manera consecutiva y se atendieron en la consulta externa de la Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), de la Clínica Universitaria Bolivariana y del Hospital Pablo Tobón Uribe en la ciudad de Medellín. Todos fueron mujeres y cumplieron al menos cuatro de los 11 criterios de clasificación diagnóstica de LES (11), y ninguno recibió tratamiento inductor de autoinmunidad o de LES.

Los controles fueron personas exentas de enfermedad inflamatoria y autoinmune, apareados a los pacientes por edad ( $\pm 5$  años), género y geografía. En ningún caso fueron familiares de los pacientes.

### Consentimiento oral y uso de la información obtenida

A cada paciente se le informó de los fines y propósitos del estudio. Se le garantizó la absoluta reserva de la identidad y, previa información completa del estudio, se le solicitó el consentimiento oral para la toma de muestras y la revisión de las historias clínicas. La investigación contó con la aprobación del comité de ética local.

### Variables clínicas

Se utilizó un registro que involucró variables demográficas, clínicas y de laboratorio. Cada una se registra como presente o ausente para cada paciente en cualquier momento del curso de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas y de laboratorio estudiadas fueron: 1) artritis no erosiva; 2) alopecia; 3) fotosensibilidad; 4) eritema malar; 5) lupus discoide; 6) úlceras mucocutáneas; 7) fenómeno de Raynaud; 8) compromiso renal (al menos uno de los siguientes: a-sedimento urinario activo, b- proteinuria  $>500$  mg/24h, c- proteinuria  $>3.5$  g/24h o d- biopsia renal a favor); 9) compromiso neuropsiquiátrico: convulsiones y/o psicosis (sin otra causa definida) u otra alteración tal como neuropatía periférica, corea, meningitis aséptica, pseudotumor *cerebri*, accidente cerebro-vascular u otra alteración directamente atribuible al LES en ausencia de otras causas; 10) pleuritis, frote pleural con o sin derrame y/o dolor pleurítico típico; 11) pericarditis, documentada por electro y/o ecocardiografía; 12-13) trombosis arterial o venosa periférica; 14) poliadenopatías; 15) anemia hemolítica autoinmune (hematocrito  $<35\%$  con reticulocitosis y prueba de Coombs positiva); 16) leucopenia ( $<4000$  leucocitos por  $\text{mm}^3$ ); 17) trombocitopenia, recuento plaquetario  $<100.000/\text{mm}^3$ .

### Severidad de la enfermedad

La severidad de la enfermedad y el daño orgánico, fueron evaluadas de acuerdo al puntaje del cuestionario de daño orgánico establecido por el Colegio Americano de Reumatología SLICC/ACR (12).

### Autoanticuerpos

Los anticuerpos antinucleares se determinaron por inmunofluorescencia indirecta (IFI) en células HEP-2. Los anticuerpos anti-DNA nativo por IFI utilizando *crithidia luciliae* como sustrato. Los anticuerpos anti-Ro, anti-La, anti-RNP, anti-Sm y anti-cromatina mediante ELISA utilizando estuches comerciales y siguiendo las instrucciones del productor.

### Tipificación de los genes TAP1 y TAP2

En las muestras de DNA, obtenidas por el método de extracción de sales (13), se examinó el polimorfismo de los genes TAP1 y TAP2 mediante el método de reacción en cadena de la polimerasa con amplificación de sistemas de mutación refractaria (PCR-ARMS), utilizando iniciadores previamente descritos (14). Para TAP1 se tipificaron dos sitios polimórficos: la posición 333 y la 637; y para TAP2

se tipificaron tres sitios polimórficos ubicados en las posiciones 379, 565 y 665. Para cada uno de estos sitios se utilizaron cuatro iniciadores, dos específicos para cada una de las variantes (TAP1: Ile/Val, Asp/Gly; TAP2: Val/Ile, Ala/Thr, Ala/Thr), y los demás complementarios a una región blanco, que a la vez actuó como control.

La PCR se realizó bajo las siguientes condiciones: en un volumen final de 100 ml, se adicionaron un mg de DNA genómico, dos mM de MgCl<sub>2</sub>, 200 mM de dNTPs, tampón para Taq DNA polimerasa IX y dos unidades de la enzima Taq DNA polimerasa (Promega, Bogotá, Col). Las condiciones de la reacción fueron las siguientes: 95°C durante diez minutos, seguidos de 35 ciclos con 95°C un minuto, 60°C un minuto, 72°C un minuto y una extensión final de 72°C por diez minutos. Los productos de la reacción fueron corridos en un gel de agarosa al 2.5% y marcados con bromuro de etidio. Se utilizó la nomenclatura para los alelos TAP1 y TAP2 de acuerdo con lo acordado en la última reunión mundial de histocompatibilidad (14). Los individuos se clasificaron como homocigotos, heterocigotos o blancos, en caso de presentar polimorfismo en todas las regiones analizadas para cada gen.

### Análisis estadístico

Los resultados individuales se colectaron en un banco de datos y se analizaron con el paquete WinSTAT 1.0 (15). Los resultados se presentan en promedios ± error estándar de la media (SE), y en porcentajes. Las frecuencias alélicas evaluadas se calcularon de acuerdo al método de Haldane (16). Las diferencias entre porcentajes se examinaron mediante la prueba exacta de Fisher a dos colas. La intensidad de las asociaciones se calculó mediante la razón de disparidad ["Odds Ratio" (OR)] (15). La asociación entre los diferentes alelos y las características clínicas por regresión logística. En todos los casos se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

### Resultados

Se evaluaron 65 pacientes mujeres con LES. Las características generales del grupo estudiado se señalan en la Tabla 1. De los anticuerpos específicos estudiados observamos que 73% de las pacientes presentó anticuerpos anti-cromatina y 71 % anti-DNA (Tabla 2).

En la población estudiada, tanto en pacientes como en controles, los alelos más frecuentes fueron TAP1\*0101 y TAP2\*0101 (Tabla 3). Observamos una asociación significativa entre el TAP2\*0201 y el LES, independiente de la carga del gen (Tabla 3). No observamos asociación significativa entre éste y la presencia de autoanticuerpos específicos o la severidad de la enfermedad (SLICC/ACR), independientemente del tiempo de duración de la misma.

### Discusión

El presente estudio evalúa, por primera vez en Colombia, el efecto del polimorfismo de los genes TAP1 y TAP2 en la

Tabla 1. Características generales de 65 pacientes con LES\*

Característica	
Edad, años	31 ± 1.3 (13-64)
Edad de inicio, años	25 ± 1.1 (9-61)
Duración, años	6.3 ± 0.7 (1-30)
Compromiso cutáneo	73%
Compromiso articular	100%
Fenómeno de Raynaud	50%
Serositis	22%
Nefritis	47%
Compromiso Neurológico	20%
Trombosis	10%
Citopenia	81%
Hipocomplementemia	82%
SLICC/ACR	1.3 ± 0.2 (0-8)
* Ver material y métodos para detalles	

Tabla 2. Autoanticuerpos en 65 pacientes con LES

Anticuerpo	(%)
Anti-DNA	71
Anti-cromatina	73
Anti-Ro	35
Anti-La	20
Anti-Sm	33
Anti-RNP	48

Tabla 3. Polimorfismo de los genes TAP1 y TAP2 en pacientes con LES

ALELO	LES N=65		CTR N=80		p
	X/0	X/X	X/0	X/X	
<b>TAP1</b>					
*0101	49 (75)	36 (55)	57 (71)	47 (59)	NS
*0201	6 (9)	0	5 (6)	0	NS
*0301	14 (21)	1 (2)	9 (11)	4 (5)	NS
*0401	10 (15)	4 (6)	17 (21)	9 (11)	NS
<b>BLANCOS</b>	0	5 (8)	0	6 (8)	NS
<b>TAP2</b>					
*0101	53 (82)	7 (11)	56 (70)	21 (26)	NS
*0102	0	0	5 (6)	0	NS
*0201	50 (77)	4 (6)	31 (37)	5 (6)	<0.0001*
C	3 (5)	0	15 (19)	6 (8)	0.01**
D	0	0	2 (2)	1 (1)	NS
G	0	0	2 (2)	0	NS
H	2 (3)	0	1 (1)	0	NS
<b>BLANCOS</b>	0	4 (6)	0	7 (9)	
* OR: 5.3 IC95%: 2.6 - 11, $p < 0.0001$					
** OR: 0.2 IC95%: 0.06 - 0.76, $p = 0.01$ ( $p_c > 0.05$ )					
Abreviaciones: X/0: heterocigotos, X/X: homocigotos, NS: no significativo					

susceptibilidad al LES y muestra que el alelo TAP2\*0201 es un marcador de predisposición a la enfermedad. Sin embargo el análisis realizado no mostró que éste influya significativamente en la respuesta inmune (síntesis de autoanticuerpos) ni en el curso de la enfermedad.

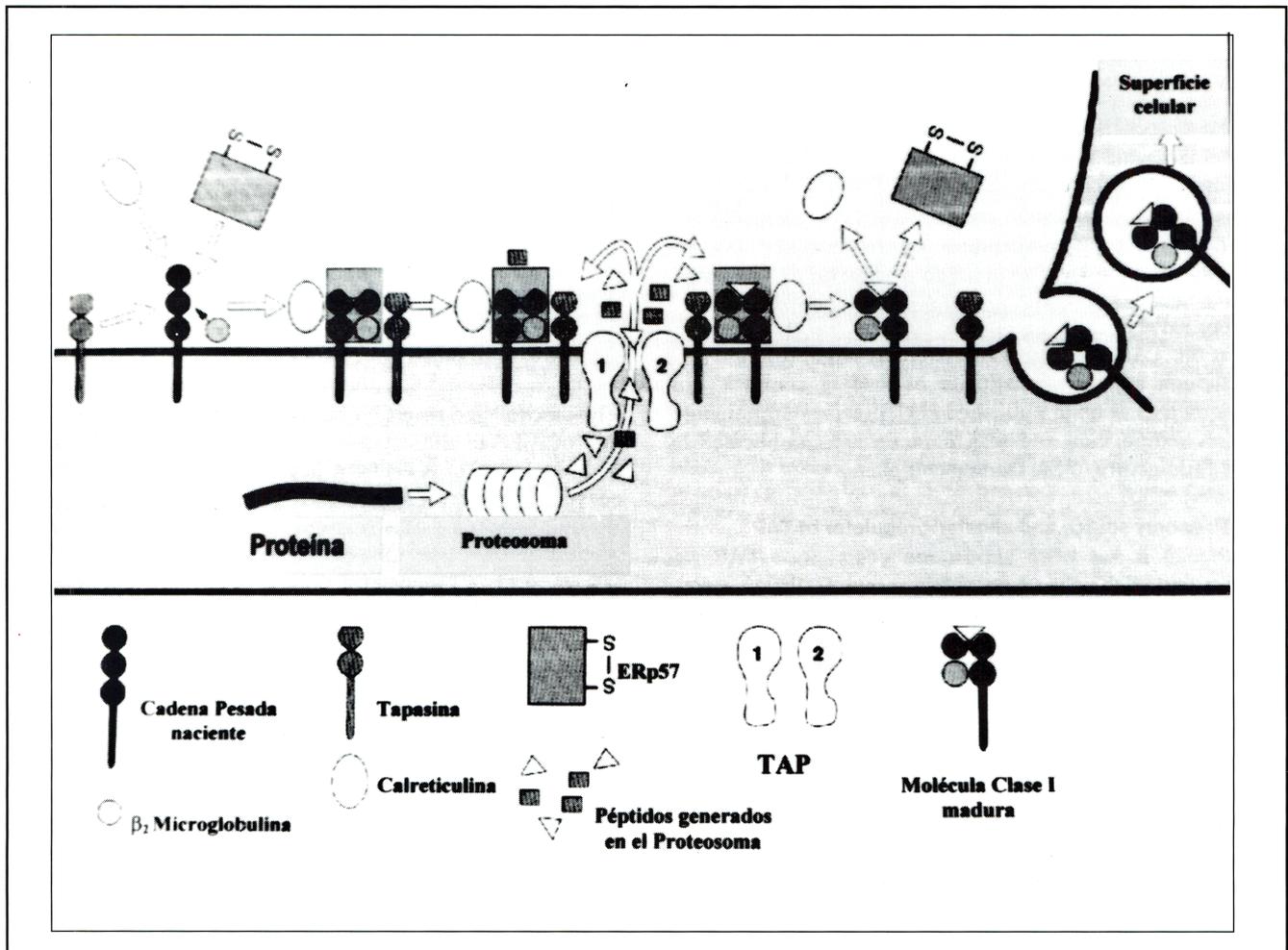
Los genes TAP1 y TAP2 están localizados en la región clase II del CMH, se encargan de controlar el transporte y la presentación de las moléculas HLA-clase I, son esenciales en la presentación de antígenos propios y por ende en la tolerancia o desencadenamiento de la autoinmunidad (4). También intervienen en el transporte por vía endógena de algunos péptidos presentados por las moléculas de clase II (5). Los genes TAP1 y TAP2 comparten características similares con aquellos que codifican para las moléculas

HLA, no sólo su ubicación dentro del CMH, sino también en su conformación. Cada gen contiene aproximadamente diez Kpb de ADN y ambos están conformados por 11 exones. Dentro de estos genes se han encontrado regiones promotoras con secuencias respondedoras al interferón- $\gamma$  y al factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , características propias de las moléculas HLA-clase I y II (4,5).

Funcionalmente las moléculas TAP están conformadas por un dímero, que se une para formar una fosa que enlaza péptidos que son transportados hasta el retículo endoplásmico y unidos por las moléculas HLA (Figura 1) (17). Se ha podido observar que el buen funcionamiento de dichas moléculas depende de la coexpresión de TAP1 y TAP2 (18). Éstas se encuentran presentes en el humano, el ratón y la rata, entre las cuales se observa un 75 a 95% de homología; sin embargo tanto las moléculas TAP1 como TAP2 presentan cierto polimorfismo en todas estas especies y lo cual ha generado la hipótesis de una asociación y/o selección entre el polimorfismo de los genes y la afinidad

por los péptidos que ellos transportan (4). En efecto, los primeros estudios mostraron que esto se presentaba en la rata, más no en humanos (19). Experimentos posteriores sugirieron que algunas mutaciones naturales que ocurren en los genes TAP2 humanos conducen a un cambio significativo en la especificidad de la gama de péptidos transportados (20). De otra parte, existe una estrecha relación entre el polimorfismo de los genes TAP y los requerimientos de las moléculas clase I, ya que algunos alelos clase I, tales como los HLA-A\*0301,\*1101,\*6801, y HLA-B\*2705, se expresan casi exclusivamente cuando hay péptidos cuyo extremo C-terminal corresponde a Lisina (Lys) o a Arginina (Arg) y deben ser transportados por una molécula TAP específica (21, 22).

El hecho de que el TAP2 sea primordialmente el que influya la selección del péptido puede explicar la asociación del alelo TAP2\*0201 al LES, ya que esta selección parece deberse a un proceso de presión selectiva, que origina un mayor polimorfismo en este gen, posiblemente



**Figura 1.** Complejo de interacción TAP-Molécula HLA Clase I - Péptido. La molécula Erp57, perteneciente a las proteínas de choque térmico (HSP), participa en la estabilización de la cadena pesada del HLA clase I. La tapasina es una molécula chaperona que ayuda a estabilizar la unión de la cadena pesada a la β<sub>2</sub> microglobulina. La calreticulina estabiliza el complejo HLA-péptido. El dímero TAP (TAP1 y TAP2), se une para formar una fosa que enlaza péptidos generados en el proteosoma, que son transportados hasta el retículo endoplásmico y unidos a las moléculas HLA (adaptado de ref. 17).

debido a un mayor enfrentamiento con diferente variedad de péptidos (18). Además, la asociación de las moléculas TAP2 a la selección de péptidos depende de posiciones específicas dentro del péptido, entre ellas el extremo C-terminal, las posiciones 2, 3, 6 y la 7 (18). De acuerdo a esta hipótesis, una selección especie-específica de los patrones de transporte generarían epitopes inmunodominantes de acuerdo a las características del péptido (antígeno).

Martín-Villa et al (10), observaron una asociación entre el alelo TAP2\*01 y el LES en pacientes españoles, así como una influencia de este alelo en la síntesis de anticuerpos anti-Ro (Tabla 4). No obstante, en otros grupos étnicos, tales como en caucásicos, orientales y afro-caribeños no se encontró esta asociación (6-9). La discrepancia entre los estudios puede deberse a la diversidad étnica como a la técnica utilizada (2). En efecto, previamente hemos señalado diferencias en la susceptibilidad genética a enfermedades autoinmunes en función del grupo étnico estudiado (23). Así mismo, la semejanza entre españoles y antioqueños

puede explicarse por la similitud entre estos dos grupos (24), aunque si bien el estudio español no identificó el alelo específico del TAP2\*01 dado el número reducido de iniciadores utilizados para la PCR (10) (Tabla 4). La diferencia en el codón 565 o 665 permite esta identificación (Tabla 5). La técnica de PCR-ARMS y los iniciadores utilizados en este estudio permiten una alta especificidad en la determinación del polimorfismo examinado. No obstante, un análisis de secuencia se está llevando a cabo para confirmar estos hallazgos.

En conclusión, nuestros resultados indican que, en mujeres de Medellín, el alelo TAP2\*0201 es un marcador de predisposición al LES, y confirman la hipótesis que aquellos genes que confieren riesgo para desarrollar LES pueden ser diferentes a los que influyen la producción de autoanticuerpos (25). Finalmente, este estudio resalta la necesidad de estudiar el polimorfismo de genes que pudieran estar en desequilibrio de enlace con TAP2 con el fin de determinar si el papel de susceptibilidad de TAP2\*0201 al LES es primario o secundario.

Tabla 4. Estudios del polimorfismo de TAP en LES (Revisión de la literatura).

Autor, año (ref)	Grupo étnico	Técnica	N	ASOCIACION		
				LES	Anticuerpos	Severidad
Davies et al, 1994 (6)	Caucásicos (ingleses)	PCR-ARMS	89	No	No	NR
Savage et al, 1995 (7)	Chinos	PCR-ARMS	51	No	No	No
Takeuchi et al., 1996 (8)	Japoneses	RFLP	52	No	Tendencia con anti-RNP	NR
Ocal et al, 1996 (9)	Afro-caribeños (35) y caucásicos ingleses (151)	PCR-ARMS	186	Resultados opuestos en los dos grupos	NR	NR
Martin-Villa et al, 1998 (10)	Espanoles	PCR-SSO	85	TAP2*01	Anti-Ro	NR
Presente estudio, 2000	Mestizos	PCR-ARMS	65	TAP2*0201	No	No

Abreviaciones: PCR: reacción en cadena de la polimerasa, ARMS: amplificación de sistemas de mutación refractaria, RFLP: polimorfismo en el tamaño de los fragmentos de restricción, SSO: oligotipificación de secuencia específica, NR: no reportado.

Tabla 5. Alelos TAP2.

ALELO		CODON									
SECUENCIA	TIPIFICACION	163	379	386	387	436	565	604	651	665	687
TAP2*0101	TAP2A	GTC Val	GTA Val	GGG Gly	GTG Val	AAC Asn	GCT Ala	GGA Gly	CGT Arg	ACA Thr	TAG Stop
TAP2*0102	TAP2E	GTT Val	GTA Val	GGT Gly	GTG Val	AAC Asn	ACT Thr	GGA Gly	CGT Arg	ACA Thr	TAG Stop
TAP2*0201	TAP2B	GTT Val	GTA Val	GGG Gly	GTG Val	AAT Asn	GCT Ala	GGG Gly	CGT Arg	GCA Ala	CAG Gln
	TAP2C		ATA Ile				GCT Ala			ACA Thr	TAG Stop
	TAP2D		ATA Ile				ACT Thr			ACA Thr	TAG Stop
	TAP2G		GTA Val				ACT Thr			GCA Ala	CAG Gln
	TAP2H		ATA Ile	GGG Gly	GTG Val		GCT Ala		CGT Arg	GCA Ala	CAG Gln

## Agradecimientos

El presente estudio fue financiado por Colciencias (2213-04-1022-98), Bogotá, y la Corporación para Investigaciones Biológicas, Medellín.

## Summary

**Introduction.** MHC class II alleles may influence the susceptibility, clinical expression and immune response of Systemic Lupus Erythematosus (SLE). The nature of the association of MHC-II and SLE differs depending upon patient characteristics (i.e. ethnicity, gender). Besides HLA-DR and DQ, TAP1 and TAP2 genes are putative candidates for conferring susceptibility to autoimmune disorders. However, few studies on these genes have been conducted in SLE, while in Latin-American patients no records exist.

**Objective.** To determine the influence of TAP1 and TAP2 alleles in SLE.

**Methods.** Transverse study of Colombian women with SLE (ACR'82) and gender-, age- and ethnic-matched controls were analyzed. Complete clinical and laboratory data was recorded including SLICC damage index (SDI). Autoantibodies were detected by ELISA. TAP1 and TAP2 polymorphism was determined by ARMS-PCR.

**Results.** There were 65 patients and 80 controls. The most prevalent TAP1 and TAP2 alleles in patients and controls were TAP1\*0101 (75% vs. 71%) and TAP2\*0101 (82% vs. 70%). TAP2\*0201 was associated with disease (77% vs. 39%, OR: 5.3, 95%CI: 2.6-11, p<0.0001). However, TAP1 and TAP2 alleles had no influence on clinical features, SDI nor on presence of autoantibodies (ANA, dsDNA, Sm, Ro, La, RNP, chromatin).

**Conclusion.** This study indicates that in our population, TAP2\*0201 allele is a strong marker of SLE susceptibility although it has not effect on the immune response nor on the clinical expression of the disease. Our results are consistent with the hypothesis that genes that confer risk of developing autoimmunity are different from those that influence autoantibody production.

**Key words:** gene TAP1, gene TAP2, Allele TAP2\*0210, systemic lupus erythematosus, susceptibility marker.

## Referencias

1. **McAlindon T.** Update on the epidemiology of systemic lupus erythematosus: new spins on old ideas. *Curr Opin Rheumatol* 2000; **12**: 104-112
2. **Arnet FC.** The genetics of human lupus. In: Wallace DJ, Hahn BH, eds. *Dubois's Lupus Erythematosus*, Baltimore, Williams and Wilkins, 1997: 77-118.
3. **Petri M, Watson R, Winkelstein JA, et al.** Clinical expression of systemic lupus erythematosus in patients with C4A deficiency. *Medicine* 1993; **72**: 236-244.
4. **Momburg F, Hämmerling GJ, Neefjes JJ.** Tap peptide transporters and antigen presentation. En: Urban, RG and Chicz RM (Eds), *MHC Molecules: Expression, Assembly and Function*. New York, NY, Chapman and Hall, 1996: 36-63.
5. **Trowsdale J, Hanson I, Mockridge I, et al.** Sequences encoded in the class II region of the MHC elated 'ABC' superfamily of transporters. *Nature* 1990;**348**: 741-744.
6. **Davies EJ, Donn RP, Hillarby MC, Grennan DM, Oilier WE.** Polymorphisms of the TAP2 transporter gene in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1994; **53**: 61-63.
7. **Savage DA, Ng SC, Howe HS, Ngai JL, Darke C, Hui KM.** HLA and TAP associations in Chinese systemic lupus erythematosus patients. *Tissue Antigens* 1995;**46**: 213-216.
8. **Takeuchi F, Nakano H, Hong GH, Kuwata S, Ito K.** Polymorphism or the TAP1 and TAP2 transporters genes in Japanese SLE. *Ann Rheum Dis* 1996; **55**: 924-926.
9. **Ocal L, Russell K, Beynon H, et al.** Genetic analysis of TAP2 in systemic lupus erythematosus patients from two ethnic groups. *Br J Rheumatol* 1996; **35**: 529-533.
10. **Martin-Villa JM, Martinez-Laso J, Moreno-Pelayo MA, et al.** Differential contribution of HLA-DR, DQ and TAP2 alleles to systemic lupus erythematosus susceptibility in Spanish patients: role of TAP2\* alleles in Ro autoantibody production. *Ann Rheum Dis* 1998; **57**: 214-219.
11. **Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al.** The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; **25**: 1271-1277.
12. **Gladman DD, Urowitz MB, Golsmith CH.** The reliability of the systemic lupus international collaborating clinics/American College of Rheumatology damage index in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; **40**: 809-813.
13. **Mytilineos J.** Collaborative transplant study: Manual for HLA typing by molecular methods. 1996. 3-10.
14. **Powis SH, Tonks S, Mockridge I, Kelly A, Bodmer J, Trowsdale J.** Alleles and haplotypes of the MHC encoded ABC transporters TAP1 and TAP2. *Immunogenetics* 1993; **37**: 373-380.
15. **Fitch RF.** *WinSTAT. Version 3.0. Reference Manual*. Cambridge, MA, Kalmia Company, Inc., 1994
16. **Haidane JBS.** The estimation and significance of the logarithm of a ratio of frequencies. *Ann Hum Genet* 1956; **20**: 309-314.
17. **Momburg F, Roelse J, Neefjes J, et al.** Peptide transporters and antigens processing. *Behring Inst Mitt* 1994; **94**: 26-36.
18. **Karttunen JT, Trowsdale J, Lehner PJ.** Antigen presentation: TAP dances with ATP. *Curr Biol* 1999; **9**: R820-R824
19. **Obst R, Armandola E, Nijenhuis M, Momburg F, Hammerling G.** TAP polymorphism does not influence transport of peptide variants in mice and humans. *Eur J Immunol* 1995; **25**: 2170-2176.
20. **Armandola E, Momburg F, Nijenhuis M, Bulbue N, Früh K, Hammerling G.** A point mutation in the human transporter associated with antigen processing (TAP2) alters the peptide transport specificity. *Eur J Immunol* 1996; **26**: 1748-1755.
21. **Falk K, Rotzchke O.** Consensus motifs and peptide ligands of MHC class I molecules. *Sem Immunol* 1993; **5**: 81-94.
22. **Engelhard V.** Structure of peptides associated with class I and class II molecules. *Annu Rev Immunol* 1994; **12**: 181-207.
23. **Anaya JM.** Genes y artritis reumatoidea. *Rev Colomb Reumatol* 1999; **6**: 340-350
24. **Bravo ML, Valenzuela CY, Arcos OM.** Polymorphism and phyletic relationships of the paisa community from Antioquia (Colombia). *Gene Geography* 1996; **10**: 11-17.
25. **Harley JB, Sestak AS, Willis LG, Fu SM, Hansen JA, Reichlin M.** Genetic studies of Ro(SA-A) and La(SS-B) autoantibodies in families with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1989; **32**: 413-419.