

# Gen regulador de autoinmunidad (AIRE) y desarrollo de tiroiditis autoinmune en síndrome de Down

Artículo de revisión  
Vol. 63  
Núm. 6

Autoimmune Regulatory Gene (AIRE) and Development of Autoimmune Thyroiditis in Down Syndrome

Mari Carmen Moran-Espinosa<sup>1a</sup>, Javier Tadeo Granados-Riverón<sup>1b</sup>, Gamaliel Benítez-Arvizu<sup>2c</sup>, Sara Marbelodet Sosa-Delgado<sup>3d</sup>, Mario Alberto Gómez-Mejía<sup>4e</sup>, Hector Diaz-García<sup>5f</sup>

## Resumen

**Introducción:** el gen regulador de autoinmunidad (*AIRE*), codificado en el cromosoma 21, desempeña un papel central en la eliminación de linfocitos T autorreactivos mediante la selección negativa en el timo. En el síndrome de Down (SD), o trisomía 21, puede inducirse una sobreexpresión de *AIRE*, lo que se ha relacionado con una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes, como la tiroiditis autoinmune.

**Objetivo:** analizar las variantes genéticas del gen *AIRE* asociadas con autoinmunidad en personas con SD, así como los mecanismos epigenéticos y ambientales que pudieran modular su expresión y/o función.

**Material y métodos:** se realizó un análisis *in silico* de variantes genéticas y microARN reguladores de *AIRE*, mediante la revisión de tres plataformas bioinformáticas: Ensembl, ClinVar y miRBase. El procesamiento de datos y el análisis gráfico se llevaron a cabo en Excel y en lenguaje R versión 4.3.0.

**Resultados:** se identificaron 1,104 variantes del gen *AIRE* asociadas a enfermedades autoinmunes en Ensembl, y 162 variantes patogénicas o probablemente patogénicas en ClinVar. El 19.3 % de las variantes presentaron un potencial impacto funcional. Sin embargo, entre los microARN codificados en el cromosoma 21, no se identificó evidencia concluyente de regulación negativa directa sobre *AIRE*, salvo reportes preliminares *in vitro* del miR-155.

**Conclusiones:** la sobreexpresión de alelos de riesgo, la presencia de variantes estructurales y la regulación epigenética podrían explicar la disfunción de *AIRE* y la mayor prevalencia de tiroiditis autoinmune en personas con SD.

## Abstract

**Background:** The autoimmune regulator gene (*AIRE*), located on chromosome 21, plays a central role in the elimination of autoreactive T lymphocytes through negative selection in the thymus. In Down syndrome (DS), or trisomy 21, *AIRE* overexpression may occur, which has been associated with a higher prevalence of autoimmune diseases, such as autoimmune thyroiditis.

**Objective:** To analyze the genetic variants of the *AIRE* gene associated with autoimmunity in individuals with DS, as well as the epigenetic and environmental mechanisms that may modulate its expression and/or function.

**Materials and methods:** An *in silico* analysis of genetic variants and microRNAs regulating *AIRE* was conducted by reviewing three bioinformatics platforms: Ensembl, ClinVar, and miRBase. Data processing and graphical analysis were performed using Excel and the R programming language, version 4.3.0.

**Results:** A total of 1,104 *AIRE* gene variants associated with autoimmune diseases were identified in Ensembl, and 162 pathogenic or likely pathogenic variants were found in ClinVar. Of these, 19.3% show potential functional impact. However, among the microRNAs encoded on chromosome 21, no conclusive evidence of direct negative regulation of *AIRE* was identified, except for preliminary *in vitro* reports involving miR-155.

**Conclusions:** The overexpression of risk alleles, the presence of structural variants, and epigenetic regulation could explain *AIRE* dysfunction and the increased prevalence of autoimmune thyroiditis in individuals with DS.

<sup>1</sup>Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México, México

<sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Banco de Sangre. Ciudad de México, México

<sup>3</sup>Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina. Ciudad de México, México

<sup>4</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Calidad de Insumos y Laboratorios Especializados. Ciudad de México, México

<sup>5</sup>Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Enfermería y Obstetricia. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0002-1946-0790<sup>a</sup>, 0000-0002-0368-225X<sup>b</sup>, 0000-0001-6065-7176<sup>c</sup>, 0000-0003-2865-6194<sup>d</sup>, 0009-0008-9588-6591<sup>e</sup>, 0000-0002-2375-4759<sup>f</sup>

### Palabras clave

Tiroiditis Autoinmune  
Síndrome de Down  
Trisomía

Gen Regulador de Autoinmunidad (*AIRE*)

### Keywords

Thyroiditis, Autoimmune  
Down Syndrome  
Trisomy

Autoimmunity Regulator Gene (*AIRE*)

Fecha de recibido: 27/07/2025

Fecha de aceptado: 06/08/2025

### Comunicación con:

Hector Diaz García

✉ hecdiazgar@gmail.com

☎ 55 5228 9917, extensión 3306

**Cómo citar este artículo:** Moran-Espinosa MC, Granados-Riverón JT, Benítez-Arvizu G *et al.* Gen regulador de autoinmunidad (*AIRE*) y desarrollo de tiroiditis autoinmune en síndrome de Down. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2025;63(6):e6697. doi: 10.5281/zenodo.17342394

## Introducción

El gen regulador de autoinmunidad (*AIRE*) está codificado en la región 22.3 de la hebra positiva (*forward*) del brazo largo del cromosoma 21 (21q22.3), abarcando aproximadamente 12,772 nucleótidos (del 44,285,876 al 44,298,648), de acuerdo con la versión del genoma humano GRCh38.p14.<sup>1</sup> La secuencia de *AIRE* codifica 14 exones que dan origen a cinco transcritos o ARN mensajeros, siendo *AIRE-201* (ENST00000291582.6) el único transcrito traducido a una proteína funcional de 545 aminoácidos.<sup>2</sup>

La proteína *AIRE* se distingue por poseer dominios con funciones específicas: el dominio reclutador de caspasas (*CARD*, por sus siglas en inglés) se encarga de la homodimerización u homopolimerización;<sup>3,4</sup> la señal de localización nuclear (*NLS*) facilita su translocación al núcleo; el homodominio semejante a los de plantas 1 y 2 (*PHD1* y *PHD2*) escanea y ancla al residuo de lisina hipometilado de la histona H3 (*H3K4me0*) y recluta otros factores de transcripción, respectivamente, y el dominio de unión al ADN (*SAND*).<sup>5,6</sup>

Una vez traducido, *AIRE* forma dímeros o tetrámeros que se translocan al núcleo, probablemente mediante la formación de filamentos con otras proteínas,<sup>7</sup> donde se une a las regiones promotoras de genes con configuración de ADN-Z.<sup>4,8</sup> Debido a que ambas secuencias se localizan en múltiples genes, *AIRE* se considera un factor de transcripción *promiscuo*.<sup>3</sup>

*AIRE* se expresa de forma constitutiva en las células epiteliales de la médula tímica (*CEMT*), donde promueve la expresión de proteínas específicas de diferentes tejidos u órganos, para que sean degradadas, procesadas y presentadas en moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (*MHC*) clase I o II a los timocitos.<sup>9</sup> Durante este proceso, los linfocitos con receptores T (*TCR*) de alta afinidad por el complejo *MHC-Ag* de las *CEMT* inician apoptosis mediante la activación de la proteína *BCL2* (*BIM*), este proceso se conoce como selección negativa. Por lo tanto, el objetivo de esta selección negativa es eliminar a los linfocitos potencialmente autorreactivos.<sup>10</sup>

Por otro lado, el síndrome de Down (*SD*), o trisomía 21 (*T21*), es una condición genética compleja descrita por John Langdon Down en 1866. Como su nombre lo indica, es ocasionado por la presencia de un cromosoma 21 extra (o partes de uno) en el genoma de un individuo.<sup>11,12</sup> La causa principal del cromosoma extra es una falla en el proceso de disyunción (separación) de los cromosomas durante la meiosis del gameto femenino.<sup>13</sup>

Clínicamente, el *SD* es una afección multifacética caracterizada por fenotipos como: discapacidad intelectual, hipo-

tonía, anomalías craneofaciales y cardiopatías congénitas (*CC*), entre otras alteraciones.<sup>11,12</sup> Además de las *CC*, las alteraciones visuales (*AV*), hematológicas (*AH*) y neurológicas (*AN*) también se han asociado con la presencia del cromosoma 21 extra.

Las *CC* más frecuentes incluyen defectos del tabique interventricular (32%) y del tabique atrioventricular (40%). La comunicación interauricular, la tetralogía de Fallot y la persistencia del conducto arterioso son menos comunes (4 al 10%). Las *AV*, como cataratas, anomalías del iris, errores de refracción, estrabismo, alteraciones de la retina, nistagmo y ambliopía, son bastante comunes (5-90%); otras, como queratocono, blefaritis, glaucoma (0-8%) y anomalías del nervio óptico, son menos frecuentes. Las *AH* incluyen policitemia, trombocitopenia y neutropenia son frecuentes (34-80%), así como leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda, con una frecuencia combinada del 60%. En cuanto a las *AN*, además del retraso mental, se han reportado convulsiones (5-13%),<sup>14</sup> trastorno del espectro autista (13%),<sup>15</sup> y alteraciones del sueño, como insomnio, movimientos anormales e hipersomnia diurna (13-86%).<sup>16</sup>

La *T21* ocasiona sobreexpresión de aproximadamente 233 genes codificantes de proteínas y más de 400 genes no codificantes de proteínas,<sup>12</sup> entre los que se encuentra *AIRE*. Esta sobreexpresión debería incrementar la eliminación de linfocitos T autorreactivos.<sup>9</sup> Sin embargo, las personas con *SD* presentan con mayor frecuencia enfermedades autoinmunes, incluida la enfermedad tiroidea autoinmune o tiroiditis de Hashimoto.<sup>17,18</sup> Además, también tienen mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo establecido o hipertiroidismo.<sup>19</sup>

La enfermedad tiroidea autoinmune se clasifica como subclínica (*TS*) o establecida (*TE*). Ambas se caracterizan por niveles elevados de hormona estimulante de la tiroides (*TSH*); sin embargo, en la *TS* los niveles de tiroxina (*T4*) se mantienen normales, mientras que en la *TE* los niveles de *T4* están disminuidos respecto a los valores de referencia.<sup>20</sup> La enfermedad tiroidea autoinmune representa una de las principales complicaciones que podrían agravar el deterioro psicomotor y mental en pacientes con *SD*.<sup>21</sup>

Debido a su localización genómica, las variantes genéticas (mutaciones) en la región codificante de *AIRE* o mecanismos epigenéticos (como los microARN) podrían tener un efecto deletéreo sobre la expresión génica de *AIRE* o sobre la estructura de la proteína. En esta revisión se analiza la relación entre los mecanismos moleculares de *AIRE* y el desarrollo de hipotiroidismo autoinmune en personas con síndrome de Down.

## Metodología

Para el análisis de las variantes genéticas, se realizó una revisión sistemática de las variantes genéticas reportadas en el transcrito ENST00000291582.6 de la base de datos Ensembl. Para determinar el efecto clínico de dichas variantes, se revisó la base de datos ClinVar del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI, por sus siglas en inglés), utilizando la etiqueta: «AIRE»[GENE]».

Asimismo, se identificaron los microARN codificados en el cromosoma 21 que interfieren con la expresión génica de AIRE, mediante la búsqueda de publicaciones relevantes en la base de datos miRBase.

El procesamiento de los datos y el diseño de las figuras se realizaron en una hoja de cálculo del programa informático Microsoft Excel (Office 365) y en lenguaje R versión 4.3.0 (Bell Laboratorios, USA).

## Resultados

### Variantes genéticas de riesgo de AIRE registradas en Ensembl

En la región codificante de AIRE se han reportado 1,104 variantes (86.61%) asociadas al desarrollo del síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (SPAT1), ya sea de forma aislada o en conjunto con otras condiciones. Se identificaron también 26 variantes (2.05%) asociadas a enfermedades no autoinmunes, tales como:

- Epilepsia mioclónica progresiva ( $n = 1$ )
- Encefalopatía epiléptica y del desarrollo ( $n = 2$ )
- Múltiples tipos de cataratas ( $n = 1$ )
- Discinesia ciliar primaria ( $n = 1$ )
- Retraso en el desarrollo del habla y del lenguaje ( $n = 1$ )
- Síndrome de Down ( $n = 1$ )
- Hipermetioninemia ( $n = 1$ )
- Trombosis ( $n = 1$ )
- Alteraciones en la enzima cistationina beta-sintasa (CBS) ( $n = 1$ )
- Enfermedades genéticas congénitas ( $n = 13$ )
- Trastorno del desarrollo neurológico ( $n = 1$ )
- Autismo ( $n = 1$ )
- Trastorno relacionado con AIRE ( $n = 6$ )

Además, se registraron 145 variantes sin información suficiente sobre su efecto en la función de AIRE o que aún no se han asociado con alguna patología específica (cuadro I).

### Variantes genéticas de riesgo de AIRE registradas en ClinVar

Por otra parte, de acuerdo con la base de datos ClinVar, se han identificado varias variantes en la secuencia genómica de AIRE con distinto grado de relevancia clínica. De estas: 162 variantes (2.03%) han sido clasificadas como patogénicas o probablemente patogénicas; 594 variantes (7.95%) se consideran benignas o probablemente benignas. En 364 variantes (4.56%), aún no se ha determinado un significado clínico, y finalmente, 6,854 variantes (85.95%) se reportan como sin significado clínico o como variantes comunes en la población (cuadro II).

### Efecto y función de las variantes de riesgo de AIRE

De acuerdo con los datos de Ensembl, se ha identificado que 6,435 variantes (81%) no presentan un efecto deletéreo sobre la expresión o la estructura de AIRE. Es decir, son

**Cuadro I** Variantes reportadas en la base de datos de Ensembl.org

Condición reportada	<i>n</i>	Porcentaje
Síndrome autoinmune poliglandular tipo 1	1,104	86.61
Otras condiciones	26	2.05
No especificado	145	11.37
Total	1,275	100

**Cuadro II** Porcentaje de variantes categorizadas por su asociación al desarrollo de patologías de acuerdo con ClinVar de la NCBI

Tipo de cambio	<i>n</i>	Porcentaje
Nucleótidos sin cambios	6,854	85.95
Benignas	594	7.45
Patogénicas	162	2.03
Información suficiente	364	4.57
Total	7,974	100

variantes en regiones no codificantes, como las regiones no traducidas (UTR) 5' o 3', representando el 5.27% ( $n = 420$ ) y el 1.18% ( $n = 94$ ) del total, respectivamente.

Mientras que en regiones codificantes, intrones, se han reportado 5,568 (69.83%), y 353 (4.43%) variantes sinónimas, es decir cambios de guanina por citosina o adenina por timina, o viceversa, mientras que de las variantes reportadas, 1,539 (19.3%) variantes tienen un significado clínico o afectan de alguna manera la actividad, expresión o estructura de AIRE (cuadro III).

### Variantes con efecto sobre la expresión génica o estructura de AIRE

Dentro de las variantes con potencial efecto en la expresión génica o en la estructura de la proteína AIRE, destacan, por su frecuencia, las variantes con cambio en la secuencia de aminoácidos (*missense variants*); las variantes localizadas en la región codificante (*coding sequence variants*), y las variantes ubicadas en los sitios de corte y empalme (*splice variants*) (cuadro IV).

### MicroRNAs inhibidores de AIRE

De los microARNs codificados en el cromosoma 21, al menos ocho han sido ampliamente estudiados. Sin

**Cuadro III** Posición de las variantes reportadas en AIRE

Efecto o posición de la variante	<i>n</i>	Porcentaje
Variantes con significado clínico	1,539	19.3
Variantes sinónimas	353	4.43
Variantes en intrones	5,568	69.82
Variantes en 5' UTR	420	5.27
Variantes en 3' UTR	94	1.18
Total	7,974	100

Abreviaciones: Región no codificante (Untranslate region), UTR.

**Cuadro IV** Posición y efecto de las variantes con potencial efecto en la expresión o estructura de AIRE de acuerdo con la base de datos de Ensembl

Efecto o posición de la variante	<i>n</i>	Porcentaje
Cambio de aminoácido	744	48.34
Región codificante	344	22.35
Región de corte y empalme	313	20.34
Aleración de codones	75	4.87
Paro prematuro	39	2.53
Eliminación o inserción de nucleótidos	15	0.97
Alteración del inicio de la transcripción	8	0.52
Alteración de la proteína	1	0.06
Total	1,539	100

embargo, ninguno ha demostrado una regulación negativa directa sobre la expresión de AIRE (cuadro V).

## Discusión

Las variantes de riesgo para el desarrollo de enfermedad tiroidea autoinmune podrían estar relacionadas con dos mecanismos moleculares, como la sobreexpresión de los alelos de riesgo o la alteración de la estructura nativa de AIRE.<sup>9</sup> Debido a la carga génica, una mayor cantidad de transcritos de alelos de AIRE relacionados con autoinmunidad podría incrementar la penetrancia del gen.<sup>22</sup> Por otro lado, las variantes que afectan la estructura nativa de AIRE pueden ejercer distintos efectos, dependiendo de la posición de su variante.

Por ejemplo, para que AIRE induzca la expresión génica se requieren tres mecanismos: 1. La formación de homodímeros u homotetrámeros mediante el dominio CARD; 2. La unión a las regiones promotoras de los genes blanco o a otros factores de transcripción mediante los dominios PHD-1, PHD-2 y SAND (dominio de unión al ADN), y 3. El reclutamiento de otros factores de transcripción o de iniciación de la transcripción.

Por tanto, las variantes que alteren las secuencias de ADN en estas regiones involucradas en estos tres mecanismos tienen el potencial de afectar la actividad de AIRE.<sup>7</sup>

Los análisis bioinformáticos de modelado molecular y *docking* podrían proporcionar nuevas evidencias sobre las alteraciones de AIRE en pacientes con SD. Sin embargo, la presencia de tres alelos complica el estudio de las variantes de riesgo y la penetrancia génica de cada uno. Por ejemplo, en euploidía, un cambio G por T (G/T) en una posición *x* del gen AIRE con efecto clínico se puede clasificar en tres posibles genotipos: homocigoto G (GG), homocigoto T (TT) o heterocigoto (GT), cada uno con una probabilidad de detección del 33%. Estas variantes pueden identificarse mediante técnicas de biología molecular como la secuenciación de ADN o el uso de sondas.

En contraste, en una persona con trisomía 21, el número de combinaciones posibles de alelos se incrementa a cuatro: homocigoto G (GGG), homocigoto T (TTT), heterocigoto tipo 1 (GGT) o heterocigoto tipo 2 (GTT), lo que reduce la probabilidad de detección de cada uno al 25%. Además, los estudios por secuenciación tienden a reportar solo la presencia de heterocigosidad, sin definir con precisión el tipo de heterocigoto detectado.

En el Laboratorio de Investigación en Patogénesis Molecular del HIMFG, se desarrolló un método de genotipifica-

**Cuadro V** MicroARNs codificados en el cromosoma 21 reportados en mayor número de publicaciones

MicroRNA	Publicaciones	Enlace
hsa-let-7c	1,116	<a href="https://mirbase.org/hairpin/sentences/MI0000064">https://mirbase.org/hairpin/sentences/MI0000064</a>
hsa-mir-155	1,009	<a href="https://mirbase.org/hairpin/sentences/MI0000681">https://mirbase.org/hairpin/sentences/MI0000681</a>
hsa-mir-125b-2	687	<a href="https://mirbase.org/hairpin/sentences/MI0000470">https://mirbase.org/hairpin/sentences/MI0000470</a>
hsa-mir-99a	196	<a href="https://mirbase.org/hairpin/sentences/MI0000101">https://mirbase.org/hairpin/sentences/MI0000101</a>
hsa-mir-548x	43	<a href="https://mirbase.org/hairpin/sentences/MI0014244">https://mirbase.org/hairpin/sentences/MI0014244</a>
hsa-mir-802	28	<a href="https://mirbase.org/hairpin/sentences/MI0003906">https://mirbase.org/hairpin/sentences/MI0003906</a>
hsa-mir-3648-1/2	14	<a href="https://mirbase.org/hairpin/sentences/MI0016048">https://mirbase.org/hairpin/sentences/MI0016048</a>

ción capaz de distinguir entre tres alelos en T21, mediante análisis post-PCR: fusión de ADN de alta resolución (*High Resolution Melting*, HRM), validado por secuenciación de primera generación (Sanger). Esta técnica permitió la identificación de los tres alelos en pacientes con SD (datos no publicados).

### MicroRNAs inhibidores de AIRE

Uno de los mecanismos epigenéticos más importantes en la regulación génica es el de los microARNs. Los ARN son secuencias de aproximadamente 22 nt de longitud que se asocian a proteínas del complejo de silenciamiento de ARN (RNA-induced silencing complex, RISC), promoviendo la degradación del ARNm. Los microRNAs funcionan como guías que se unen en el extremo 3' de los ARNm y, mediante las proteínas asociadas (RISC), inducen su degradación.<sup>23</sup>

Estudios *in silico* e *in vitro* realizados por Tanaka *et al.* (2022) demostraron que el microRNA miR-155 inhibe la expresión génica de AIRE.<sup>6</sup> Sin embargo, no se han realizado estudios clínicos o biomédicos que confirmen la participación de miR-155, u otros microRNAs, en la regulación negativa de AIRE.

### Evolución de la tiroiditis a enfermedades tiroideas autoinmunes

Aunque algunos casos de tiroiditis desaparecen durante la adolescencia y la pubertad,<sup>17,18</sup> otros evolucionan hacia enfermedades tiroideas autoinmunes. El aumento de los niveles de estrógenos podría estar relacionado con el desarrollo de autoinmunidad, ya que los estrógenos inhiben la expresión del MHC-II y de AIRE en las células epiteliales medulares del timo (CTEM). Esto limita la cantidad de timocitos que son sometidos a selección negativa, permitiendo la supervivencia de linfocitos T autorreactivos.<sup>24</sup>

Dado que los niveles de estrógenos son más altos en mujeres que en hombres con SD,<sup>25</sup> las variaciones entre

los niveles de estrógenos podrían ser una explicación al establecimiento de la enfermedad tiroidea autoinmune. Si bien los niveles de estrógenos podrían explicar el establecimiento de la ETA, se deben tomar en cuenta que a diferencia de la ETA en personas sin SD donde es más frecuente en mujeres que en hombre (10:1), en personas con SD la ETA se presentan en la misma proporción entre hombres y mujeres.<sup>17,26</sup>

Algunos estudios han demostrado que los estrógenos pueden inhibir la expresión de AIRE mediante mecanismos epigenéticos, como la metilación de la región promotora.<sup>27</sup> Aunque AIRE se expresa de forma constitutiva en las CTEM maduras (CD80<sup>high</sup> y HLA-II<sup>high</sup>), los macrófagos, células epiteliales, células dendríticas<sup>28</sup> y células derivadas de médula ósea,<sup>29</sup> también expresan AIRE de forma constitutiva y suele ser un mecanismo de tolerancia periférica. Es decir, que los casos donde las afecciones tiroideas autoinmunes desaparecen o se establecen podrían estar relacionadas con procesos de metilación de AIRE.<sup>30</sup>

### Descenso de los casos de afecciones tiroideas durante la pubertad y adolescencia

Un fenómeno interesante es la aparente remisión espontánea de las afecciones tiroideas durante la adolescencia en pacientes con SD.<sup>18</sup> Esto podría deberse a diversos factores, como: a) el incremento en la mortalidad entre adolescentes con mayor número de complicaciones, incluyendo enfermedades tiroideas autoinmunes;<sup>31</sup> b) la transición de tiroiditis manifiesta a un estado subclínico, dado que algunos casos se resuelven espontáneamente,<sup>18</sup> y c) la falta de registros o protocolos adecuados para el diagnóstico de tiroiditis autoinmune, ya que los estudios que reportan mayor frecuencia de casos son realizados en países desarrollados mientras que una baja frecuencia de casos es reportada en países en vías de desarrollo.<sup>20,32</sup>

## Expresión de genes reguladores de AIRE

La sobreexpresión de genes reguladores de AIRE podría estar implicada en el desarrollo de tiroiditis autoinmune y otras autoinmunidades. Por ejemplo, se ha observado que la proteína DAXX (*Death domain-associated protein*) regula negativamente la actividad de AIRE mediante la desacetilación de histonas.<sup>33</sup>

La desacetilación de histonas, en particular en residuos de lisina, incrementa la carga positiva de las histonas, aumentando su afinidad por el ADN. Esto genera un estado de cromatina altamente condensado (heterocromatina), que es inaccesible a factores de transcripción como AIRE.<sup>9,34</sup>

No obstante, debido a que la región codificadora para DAXX se localiza en el cromosoma 6,<sup>35</sup> es complejo determinar con precisión los mecanismos que incrementan la expresión de DAXX para afectar la expresión de AIRE en el SD.

## Microbioma, enfermedad tiroidea autoinmune y AIRE

En recién nacidos con SD, las alteraciones en la alimentación podrían dar origen a un microbioma intestinal predisponente al desarrollo de enfermedades autoinmunes.<sup>19,36</sup> Por ejemplo, en un estudio realizado por Yoon *et al.* (2025), se observó una asociación entre dos miembros de la familia Lachnospiraceae (*Eisenbergiella tayi* y *Lachnoclostridium*) y el desarrollo de esclerosis múltiple en gemelos idénticos. Al inocular ratones con estas bacterias, los investigadores observaron un patrón sindrómico similar al de pacientes con esclerosis múltiple (encefalomielitis autoinmune).<sup>37</sup>

Sin embargo, aún no se ha llevado a cabo una investigación específica que determine la asociación o interacción

entre el microbioma y AIRE en el desarrollo de autoinmunidad en personas con SD.

## Conclusiones

La frecuencia de enfermedades autoinmunes se ha incrementado en las últimas décadas.<sup>38</sup> Aunque en las condiciones autoinmunes sin alteraciones cromosómicas su aparición se ha atribuido a factores genéticos, hormonales, ambientales, infecciosos y a la microbiota, o a la combinación de todos ellos, las personas con SD desarrollan enfermedades autoinmunes con una frecuencia mucho mayor que la población general.<sup>17</sup>

Comprender qué mecanismos favorecen la aparición de enfermedades autoinmunes, y cuáles promueven su disminución o desaparición en pacientes con SD, no solo contribuiría a mejorar su calidad de vida, sino que también podría aportar información valiosa para el entendimiento de la fisiopatología de la T21.

## Agradecimientos

Este trabajo se desarrolló gracias al apoyo de la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (SCHTI) mediante el programa de Estancias Posdoctorales por México Convocatoria 2023(1) (CVU 420044) y al Programa Especial de Consolidación de Investigadores de la Secretaría de Investigación y Posgrado del Instituto Politécnico Nacional (Número 20242594).

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

1. National Center for Biotechnology Information. AIRE autoimmune regulator. Bethesda, MD 20894, USA: National Library of Medicine; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/326>.
2. Ensembl. Gene: AIRE ENSG00000160224. Cambridgeshire, UK. 2024 [updated October, 2024. Disponible en: [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000160224;r=21:44285838-44298648;t=ENST00000291582](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000160224;r=21:44285838-44298648;t=ENST00000291582).
3. Peterson P, Org T, Rebane A. Transcriptional regulation by AIRE: molecular mechanisms of central tolerance. *Nature reviews Immunology*. 2008;8(12):948-57. doi: 10.1038/nri2450.
4. Kumar PG, Laloraya M, Wang C-Y, et al. The Autoimmune

Regulator (AIRE) Is a DNA-binding Protein. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(44):41357-64. doi: 10.1074/jbc.M104898200.

5. Jan H, Arafah A, Alsuwayni BM, et al. Chapter 7 - Gene polymorphisms and their role in autoimmunity. In: Rehman MU, Arafah A, Ali MN, Ali S, editors. *A Molecular Approach to Immunogenetics*: Academic Press; 202; 143-68. doi: 10.1016/B978-0-323-90053-9.00009-9.
6. Tanaka PP, Oliveira EH, Vieira-Machado MC, et al. miR-155 exerts posttranscriptional control of autoimmune regulator (Aire) and tissue-restricted antigen genes in medullary thymic epithelial cells. *BMC Genomics*. 2022;23(1):404. doi: 10.1186/s12864-022-08631-4.
7. Huoh Y-S, Wu B, Park S, et al. Dual functions of Aire CARD multimerization in the transcriptional regulation of T cell toler-

- ance. *Nature communications*. 2020;11(1):1625. doi: 10.1038/s41467-020-15448-w.
8. Fang Y, Bansal K, Mostafavi S, et al. AIRE relies on Z-DNA to flag gene targets for thymic T cell tolerization. *Nature*. 2024; 628(8007):400-7. doi: 10.1038/s41586-024-07169-7.
  9. Miller CN, Waterfield MR, Gardner JM, et al. Aire in Autoimmunity. *Annual Review of Immunology*. 2024;42(Volume 42, 2024):427-53. doi: 10.1146/annurev-immunol-090222-101050.
  10. Ashby KM, Hogquist KA. A guide to thymic selection of T cells. *Nature Reviews Immunology*. 2024;24(2):103-17. doi: 10.1038/s41577-023-00927-0.
  11. Malle L, Patel RS, Martin-Fernandez M, et al. Autoimmunity in Down's syndrome via cytokines, CD4 T cells and CD11c+ B cells. *Nature*. 2023;615(7951):305-14. doi: 10.1038/s41586-023-05736-y.
  12. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, et al. Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1):9. doi: 10.1038/s41572-019-0143-7.
  13. Hafsah A. Penyakit Sindrom Down (Down Syndrome). June 15th, 2020:0-8. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/342179725\\_PENYAKIT\\_SINDROM\\_DOWN\\_DOWN\\_SYNDROME](https://www.researchgate.net/publication/342179725_PENYAKIT_SINDROM_DOWN_DOWN_SYNDROME).
  14. Akhtar F, Bokhari SRA. Down Syndrome. *Treasure Island (FL) [Internet]*. [25 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526016/>.
  15. Spinazzi NA, Santoro JD, Pawlowski K, Anzueto G, Howe YJ, Patel LR, et al. Co-occurring conditions in children with Down syndrome and autism: a retrospective study. *J Neurodev Disord*. 2023;15(1):9. doi: 10.1186/s11689-023-09478-w.
  16. Giménez S, Altuna M, Blessing E, Osorio RM, Fortea J. Sleep Disorders in Adults with Down Syndrome. *J Clin Med*. 2021;10(14). doi: 10.3390/jcm10143012.
  17. Hom B, Boyd NK, Vogel BN, et al. Down Syndrome and Autoimmune Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2024;66(3):261-73. doi: 10.1007/s12016-024-08996-2.
  18. Szeliga K, Antosz A, Skrzynska K, et al. Subclinical Hypothyroidism as the Most Common Thyroid Dysfunction Status in Children With Down's Syndrome. *Frontiers in Endocrinology*. 2022;Volume 12 - 2021. doi: 10.3389/fendo.2021.782865.
  19. Szybiak-Skora W, Cyna W, Lacka K. Autoimmune Thyroid Disease in Patients with Down Syndrome—Review. *Int J Mol Sci*. 2025; 26(1). doi: 10.3390/ijms26010029.
  20. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018;14(5):301-16. doi: 10.1038/nrendo.2018.18.
  21. Uchida K, Suzuki M. Congenital Hypothyroidism and Brain Development: Association With Other Psychiatric Disorders. *Frontiers in Neuroscience*. 2021;Volume 15 - 2021. doi: 10.3389/fnins.2021.772382.
  22. Cinque L, Angeletti C, Orrico A, et al. Novel Pathogenic Variants of the AIRE Gene in Two Autoimmune Polyendocrine Syndrome Type I Cases with Atypical Presentation: Role of the NGS in Diagnostic Pathway and Review of the Literature. *Biomedicines*. 2020;8(12). doi: 10.3390/biomedicines8120631.
  23. Bofill-De Ros X, and Vang Ørom UA. Recent progress in miRNA biogenesis and decay. *RNA Biology*. 2024;21(1):36-43. doi: 10.1080/15476286.2023.2288741.
  24. Berrih-Aknin S, Panse RL, Dragin N. AIRE: a missing link to explain female susceptibility to autoimmune diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1412(1):21-32. doi: 10.1111/nyas.13529.
  25. Igarashi M, Ayabe T, Yamamoto-Hanada K, et al. Female-dominant estrogen production in healthy children before adrenarche. *Endocr Connect*. 2021;10(10):1221-6. doi: 10.1530/EC-21-0134.
  26. Gorini F, Coi A, Pierini A, et al. Hypothyroidism in Patients with Down Syndrome: Prevalence and Association with Congenital Heart Defects. *Children [Internet]*. 2024; 11(5). doi: 10.3390/children11050513.
  27. Lasrado N, Jia T, Massilamany C, et al. Mechanisms of sex hormones in autoimmunity: focus on EAE. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):50. doi: 10.1186/s13293-020-00325-4.
  28. Li D, Li H, Fu H, et al. Aire-Overexpressing Dendritic Cells Induce Peripheral CD4<sup>+</sup> T Cell Tolerance. *Int J Mol Sci*. 2015;17(1). doi: 10.3390/ijms17010038.
  29. Gardner JM, Metzger TC, McMahon EJ, et al. Extrathymic Aire-expressing cells are a distinct bone marrow-derived population that induce functional inactivation of CD4<sup>+</sup> T cells. *Immunity*. 2013;39(3):560-72. doi: 10.1016/j.immuni.2013.08.005.
  30. Çoban U, Çelik ZB. The promoter methylations of the autoimmune regulator (AIRE) gene and matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) gene may have a role in gestational diabetes mellitus. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2023;27:1051-7. doi: 10.26355/eurev\_202302\_31201.
  31. Ye E, Wu E, Han R. Global, regional, and national impact of Down syndrome on child and adolescent mortality from 1980 to 2021, with projections to 2050: a cross-sectional study. *Frontiers in Public Health*. 2025;(13). doi: 10.3389/fpubh.2025.1554589.
  32. Mulu B, Fantahun B. Thyroid abnormalities in children with Down syndrome at St. Paul's hospital millennium medical college, Ethiopia. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism*. 2022; 5(3):e00337. doi: 10.1002/edm2.337.
  33. Meloni A, Fiorillo E, Corda D, et al. DAXX is a new AIRE-interacting protein. *The Journal of biological chemistry*. 2010; 285(17):13012-21. doi: 10.1074/jbc.M109.037747.
  34. Park SY, Kim JS. A short guide to histone deacetylases including recent progress on class II enzymes. *Exp Mol Med*. 2020;52(2):204-12. doi: 10.1038/s12276-020-0382-4.
  35. Information NCfB. DAXX death domain associated protein [Homo sapiens (human)] USA: National Library of Medicine; 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1616>.
  36. Białek-Dratwa A, Żur S, Wilemska-Kucharzewska K, et al. Nutrition as Prevention of Diet-Related Diseases-A Cross-Sectional Study among Children and Young Adults with Down Syndrome. *Children (Basel)*. 2022;10(1). doi: 10.3390/children10010036.
  37. Yoon H, Gerdes LA, Beigel F, et al. Multiple sclerosis and gut microbiota: Lachnospiraceae from the ileum of MS twins trigger MS-like disease in germfree transgenic mice-An unbiased functional study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2025;122(18):e2419689122. doi: 10.1073/pnas.2419689122.
  38. Miller FW. The increasing prevalence of autoimmunity and autoimmune diseases: an urgent call to action for improved understanding, diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Immunol*. 2023;80:102266. doi: 10.1016/j.coi.2022.102266.