

Autoinmunidad y autoinflamación en reumatología clínica, perspectivas desde el papel de las proteínas Dickkopf: una revisión temática

- Autoimmunity and autoinflammation in clinical rheumatology, perspectives on the role of dickkopf proteins: a thematic review
- Autoimunidade e autoinflamação em reumatologia clínica, abordagens a partir do papel das proteínas dickkopf: uma revisão temática

O. Julián Velasco-Lancheros¹ • Irene Barrios Navas²

Resumen: antecedentes: la vía de señalización Wntless–Dickkopf interviene en numerosos procesos fisiológicos. En las últimas décadas, el interés por las proteínas Dickkopf ha aumentado especialmente en oncología, metabolismo óseo y riesgo cardiovascular. En el campo reumatológico, la evidencia se ha ampliado más allá de su papel en el daño articular destacando su posible participación en diversos desenlaces clínicos. **Objetivo:** sintetizar de forma descriptiva la evidencia disponible sobre la relación entre la vía de señalización Wntless–Dickkopf y las enfermedades reumatológicas, con fenómenos de autoinmunidad y autoinflamación, presentando un análisis de sus implicaciones clínicas y controversias. **Metodología:** se llevó a cabo una revisión temática con una búsqueda no estructurada de la literatura en bases de datos como Pubmed y Scopus. Esta se complementa con la revisión de algunas revistas especializadas en esta línea temática para la descripción del rol de las proteínas Dickkopf en un grupo de enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias previamente seleccionadas. **Resultados:** las proteínas Dickkopf con mayor grado de exploración en enfermedades reumatológicas incluyen DKK1, DKK2 y DKK3. DKK1 es un mediador central del compromiso óseo; sin embargo, también se ha asociado con procesos de aterosclerosis y fibrosis tisular. De manera general, los niveles elevados de DKK1 se relacionan con desenlaces variados en patologías de origen autoinmune, aunque estas asociaciones pueden variar según el fenotipo de cada enfermedad. Por su parte, DKK2 y DKK3 parecen desempeñar roles inmunorreguladores o inmunoestimulantes dependiendo del modelo patológico estudiado. En contraste, existe información limitada acerca de la participación de DKK4 y DKKL1. **Conclusiones:** las proteínas Dickkopf desempeñan roles patogénicos en las enfermedades

1) Médico Cirujano, Universidad Nacional de Colombia. Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario
<https://orcid.org/0009-0004-0716-7193>

2) Estudiante de medicina de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, estudiante en el módulo selectivo de profundización en investigación en el Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA) <https://orcid.org/0009-0009-3064-4476>

reumatológicas autoimunes y autoinflamatorias que trascienden el daño articular. Se han identificado correlaciones clínico-biológicas relevantes para DKK1, DKK2 y DKK3, y evidencias experimentales emergentes para DKK4 y DKKL1. Su función no se limita a la inhibición de *Wingless*, sino que involucra mecanismos variables según la enfermedad. Se requiere que investigaciones futuras integren biomarcadores anexos de esta vía y fortalezcan la evidencia de correlación mediante modelos experimentales más diversos.

Palabras clave: Autoinmunidad, DKK1, DKK2, DKK3, DKK4, DKKL1, Lupus, Artritis, Inflamación, Reumatología.

Abstract: Background: The Wnt signaling pathway, partly regulated by Dickkopf proteins, is involved in numerous physiological processes. Over recent decades, Dickkopf proteins have attracted increasing attention, particularly in oncology, bone metabolism, and cardiovascular disease. In rheumatology, emerging evidence suggests that their role extends beyond joint damage, implicating them in a range of clinical outcomes. **Objective:** To synthesize the available evidence on the role of Dickkopf proteins within the Wnt signaling pathway in autoimmune and autoinflammatory rheumatologic diseases, and to analyze their clinical implications and controversies. **Methods:** A thematic review was conducted based on an unstructured literature search of PubMed and Scopus, supplemented by targeted screening of specialized journals, to describe the role of Dickkopf proteins in selected autoimmune and autoinflammatory diseases. **Results:** Among Dickkopf proteins, DKK1, DKK2, and DKK3 have been most extensively studied in rheumatologic diseases. DKK1 is a key mediator of bone involvement; however, it has also been implicated in processes such as atherosclerosis and tissue fibrosis. Overall, elevated DKK1 levels have been associated with diverse clinical outcomes in autoimmune diseases, although these associations vary according to disease phenotype. DKK2 and DKK3 appear to exert immunoregulatory or immunostimulatory effects depending on the pathological context. In contrast, data on the involvement of DKK4 and DKKL1 remain limited. **Conclusions:** Dickkopf proteins play pathogenic roles in autoimmune and autoinflammatory rheumatologic diseases that extend beyond joint damage. Clinical and biological associations have been established for DKK1, DKK2, and DKK3, with emerging experimental evidence supporting a role for DKK4 and DKKL1. Their function is not limited to inhibition of the Wnt signaling pathway but also involves disease-specific mechanisms. Further research is needed to integrate additional pathway-related biomarkers and to strengthen existing evidence through more diverse experimental models.

Keywords: autoimmunity, DKK1, DKK2, DKK3, DKK4, DKKL1, lupus, arthritis, inflammation, rheumatology.

Resumo: Antecedentes: A via de sinalização Wingless–Dickkopf intervém em inúmeros processos fisiológicos. Nas últimas décadas, o interesse pelas proteínas Dickkopf aumentou, especialmente em oncologia, metabolismo ósseo e risco cardiovascular. No âmbito reumatológico, as evidências se ampliaram além de seu papel no dano articular, destacando sua possível participação em diversos desfechos clínicos. **Objetivo:** Sintetizar descritivamente as evidências disponíveis sobre a relação entre a via de sinalização Wingless–Dickkopf e as doenças reumatológicas, com fenômenos de autoimunidade e autoinflamação, fazendo um levantamento de suas implicações clínicas e controvérsias. **Metodologia:** Foi realizada uma revisão temática com uma pesquisa não estruturada da literatura em bases de dados como Pubmed e Scopus, complementada com a revisão de algumas revistas especializadas nesta linha temática, para a descrição do papel das proteínas Dickkopf em um grupo de doenças autoimunes e autoinflamatórias previamente selecionadas. **Resultados:** As proteínas Dickkopf mais estudadas em doenças reumatológicas incluem DKK1, DKK2 e DKK3. A DKK1 é um mediador central do comprometimento ósseo, porém, já foi associada também a processos de aterosclerose e fibrose tecidual. De modo geral, níveis elevados de DKK1 estão relacionados a desfechos variados em patologias de origem autoimune, embora essas associações possam variar de acordo com o fenótipo de cada doença. Já a DKK2 e a DKK3 parecem desempenhar papéis imunorreguladores ou imunoestimulantes, dependendo do modelo patológico estudado. Em contrapartida, existem poucas informações sobre a participação da DKK4 e da DKKL1. **Conclusões:** As proteínas Dickkopf

têm funções patogênicas nas doenças reumatológicas autoimunes e autoinflamatórias que vão além do dano articular. Foram identificadas correlações clínico-biológicas relevantes para DKK1, DKK2 e DKK3, e evidências experimentais emergentes para DKK4 e DKKL1. Sua função não está limitada à inibição de Wntless, mas inclui mecanismos variáveis de acordo com a doença. Serão necessárias pesquisas futuras que integrem biomarcadores associados a essa via e fortaleçam a evidência de correlação por meio de modelos experimentais mais diversos.

Palavras-chave: Autoimunidade, DKK1, DKK2, DKK3, DKK4, DKKL1, Lúpus, Artrite, Inflamação, Reumatologia.

Lista de abreviaturas frecuentes (alfabético)

AIJ: Artritis idiopática juvenil

ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos

anti-dcADN: Anticuerpos para ADN de doble cadena

APs: Artritis psoriásica

AR: Artritis reumatoide

ARNm: ARN mensajero

BVAS: Birmingham Vasculitis Activity Score

GD: grupos de diferenciación

Cis1: Dominio rico en repeticiones de cisteína 1

Cis2: Dominio rico en repeticiones de cisteína 2

CK1: Proteína caseína cinasa 1

DKK: Dickkopf

DMO: Densidad mineral ósea

Dvl: Proteína Dishevelled

ERs: Enfermedad(es) reumatológica(s)

ES: Esclerosis sistémica

EspAax: Espondiloartritis axial

GPA: Granulomatosis con poliangieitis

GSK3 β : Glucógeno sintasa cinasa 3 β

IFN- γ : Interferón gamma

IL: Interleuquina

Krem: Receptores Kremen

LRP: Receptores asociados a lipoproteínas

MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos 1

miARN: MicroARN

NL: Nefritis lúpica

OPG: Osteoprotegerina

PCR: Proteína c reactiva

PR-3: Proteinasa 3

PRINTO: Pediatric Rheumatology International Trial
Organization

SAF: Síndrome antifosfolípido

SF: Sinoviocitos similares a fibroblastos

sFRP: Proteína secretada asociada a receptores Frizzled

SICCA: Síndrome de ojo/boca seca asociado a Sjögren

TGF- β : Factor de crecimiento transformante β

Treg: Linfocitos T reguladores

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

VAA: Vasculitis asociadas a ANCA

VSG: Velocidad de sedimentación globular

Wnt: Wingless

Introducción

Las enfermedades reumatológicas (ERs) comprenden un amplio grupo de patologías crónicas no transmisibles cuyo principal dominio de afectación corresponde al sistema músculo-esquelético, aunque no de forma excluyente ya que estas entidades tienen manifestaciones sistémicas, pero donde los síntomas musculoesqueléticos suelen ser las manifestaciones centrales. En términos generales pueden clasificarse en tres categorías: aquellas con un componente fisiopatológico de predominio autoinmune como la artritis reumatoide (AR), esclerosis sistémica (ES) y lupus eritematoso sistémico (LES); aquellas de origen mecánico como la osteoartritis y aquellas donde la reactividad inmunitaria lleva a respuestas autoinflamatorias agudas o persistentes como la artritis reactiva, artritis psoriásica (APs) y las espondiloartropatías.

En conjunto, estas enfermedades representan una carga significativa de morbilidad y discapacidad a nivel global (1). Si bien, las tendencias parecieran reconocer un aumento global de los casos de ERs; fenómenos humanos como las disparidades socioeconómicas y las limitaciones de acceso a procesos diagnósticos dificultan realizar estimaciones precisas sobre la incidencia de casos. Estos cambios epidemiológicos se han adjudicado a intervenciones del concepto *One-Health* como la aparición de infecciones emergentes por migración humana e invasión de territorios, contaminación medioambiental e interacción con xenobióticos, tiempo de carga laboral, alimentación, entre otros (2-4).

En Colombia se han desarrollado aproximaciones epidemiológicas como la estrategia COPCORD (Community Oriented Program for the Control of Rheumatic Diseases) con el propósito de generar datos sobre la prevalencia de estas enfermedades. En una muestra de 6693 encuestas aplicadas a población mayor de 18 años, se observó que las patologías de origen mecánico fueron las más prevalentes, además de que la AR se identificó como la enfermedad autoinmune más frecuente (5).

Múltiples descripciones han permitido comprender que la fisiopatología de las ERs es un proceso multifactorial en el que la búsqueda de biomarcadores con valor pronóstico y diagnóstico debe ir acompañada de un esfuerzo por entender los mecanismos comunes. Los roles de las vías de señalización

pueden variar según los modelos de enfermedad estudiados; sin embargo, existen moléculas conservadas evolutivamente que se solapan entre entidades con mecanismos patogénicos comunes. Un ejemplo ampliamente investigado es la vía de las proteínas *Wingless* (Wnt), cuyo papel se está explorando en enfermedades neoplásicas, autoinmunes, autoinflamatorias y cardiovasculares. Las Wnt son una familia de glicoproteínas que pueden actuar como factores de crecimiento y diferenciación, se han asociado a múltiples procesos en la embriogénesis, fisiología adulta y enfermedad. Pueden ser reguladas de forma positiva y negativa, de forma intracelular como extracelular. Dentro de los antagonistas de su vía de señalización se han descrito: las proteínas secretadas asociadas a receptores *frizzled* (sFRP), el factor inhibidor de Wnt tipo 1 (Wif1), proteínas *wis* y proteínas *Dickkopf* (DKK), entre otros (6). Las proteínas DKK son un grupo de glicoproteínas capaces de inhibir una de las vías asociadas a Wnt. Entre sus efectos se encuentran la regulación de gradientes osteoblasto-osteoclasto, determinación del destino de tejidos en diferenciación, inducción de fenómenos de fibrosis, y modulación de mecanismos de muerte celular (6,7).

Esta revisión tiene como objetivo presentar un resumen de la información disponible sobre los vínculos entre la actividad de la vía de señalización de Wnt-DKK con las ERs autoinmunes y autoinflamatorias. Se abordará cómo estas asociaciones biológicas se han trasladado a estudios de correlación clínica, así como los vacíos y polémicas persistentes en torno a la vía Wnt-DKK como uno de los elementos moleculares más relevantes de la bioquímica celular de los últimos años.

Metodología

Se hizo una revisión temática de la literatura mediante una búsqueda no estructurada en las bases de datos PubMed y Scopus, complementada con la consulta de revistas internacionales especializadas en reumatología e inmunología sin una descripción de seguimiento mediante metodología PRISMA. Adicionalmente, se realizó una búsqueda a través de las referencias bibliográficas de los artículos primarios seleccionados para identificar trabajos relevantes no recuperados inicialmente. La estrategia de búsqueda incluyó combinaciones de los términos *Wnt signaling*, *Dickkopf*, *autoimmune diseases*, *autoinflammatory diseases* y *rheumatic diseases* empleando

los términos adaptados y los operadores booleanos según la base de datos.

La primera búsqueda fue realizada el 26 de mayo del 2025, se identificaron inicialmente 94 artículos publicados en inglés o español, sin restricción temporal. Se incluyen estudios que contienen información asociada a enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias definidas con valoración de los componentes de la vía Wnt, modelos experimentales y evidencia de variabilidad de los desenlaces clínicos o descripción del potencial uso de biomarcadores. Tras la lectura de títulos y resúmenes se excluyeron aquellos que no abordaban directamente el papel de la vía Wnt-DKK en el contexto de enfermedades reumatológicas o carecían de información experimental o clínica relevante. 71 estudios fueron seleccionados para el análisis incluyendo revisiones sistemáticas, revisiones de alcance, revisiones narrativas, metaanálisis y estudios experimentales. Dos revisores (OJVL e IBN) seleccionaron los estudios, extrajeron la información clave y elaboraron un mapa conceptual para organizar los ejes temáticos y sintetizar los principales hallazgos de acuerdo con la evidencia disponible. Finalmente, se llevó a cabo una síntesis narrativa de la información analizando las poblaciones evaluadas, el contexto clínico y el análisis de resultados contradictorios sin tener un análisis sistemático o cuantitativo.

Cuerpo principal

1. Familia de proteínas Dickkopf (DKK)

1.1 Características de las proteínas DKK

DKK constituye un grupo de glicoproteínas evolutivamente conservadas que se encargan de antagonizar la vía canónica de las proteínas Wnt o mejor conocida como vía Wnt- β -catenina. Su acción se lleva a cabo mediante la unión a los receptores asociados a lipoproteínas (LRP) 5 y 6, aunque algunas de ellas también pueden interactuar con las proteínas transmembranales Kremen 1/2 (Krem). Existen 4 tipos de DKK: DKK1, DKK2, DKK3 y DKK4 con secuencias de aproximadamente 255 a 300 aminoácidos y pesos moleculares variables según el subtipo, codificados

respectivamente en los siguientes cromosomas: 10, 4, 11 y 8. Estas proteínas pueden secretarse en forma soluble o detectarse como fragmentos resultantes de proteólisis (6).

Estructuralmente, las proteínas DKK presentan una secuencia característica compuesta por dos dominios ricos en cisteína, separados por un número variable de aminoácidos que difiere según el subtipo. El primer dominio rico en cisteína (Cis1) se localiza hacia el extremo N-terminal y es específico de las proteínas DKK, mientras que el segundo dominio (Cis2), orientado hacia el extremo C-terminal, contiene un motivo estructural tipo colipasa, compartido con otros grupos de proteínas (6,7). DKK1 - DKK2 - DKK4. Presentan una alta similitud secuencial entre sí, determinada principalmente por las regiones Cis1, Cis2 y las zonas adyacentes a estos dominios. En contraste, DKK3 y DKKL1 (una proteína similar a DKK descrita en vertebrados) muestran una mayor homología entre ellas dado que DKKL1 carece de los dominios Cis 1/2, pero comparte con DKK3 un dominio especial denominado *soggy* (6,8).

1.2 Señalización Wnt-DKK

La vía Wnt comprende tres rutas de señalización: la vía canónica Wnt- β -catenina y dos vías no canónicas, la vía de polaridad celular planar y la vía dependiente de calcio (Wnt/ Ca^{2+}). En la vía canónica, las proteínas Wnt se unen a sus receptores principales denominados *Frizzled*. Este complejo ligando-receptor está acompañado por diversos correceptores, entre los que destacan LRP5/6, que constituyen los principales puntos de interacción con las proteínas DKK. Los LRP5/6 son proteínas transmembrana que al unirse Wnt a su receptor *Frizzled*, son fosforiladas en su dominio intracelular generando una cascada de reacciones que evitan el mantenimiento del complejo de destrucción de β -catenina favoreciendo su posterior translocación al núcleo. Sin embargo, cuando DKK se une a LRP5/6, las enzimas caseína cinasa 1 (CK1) y glucógeno sintasa cinasa 3 β (GSK3 β) fosforilan residuos específicos de la β -catenina manteniendo la formación del complejo de destrucción, promoviendo la ubiquitinación de la β -catenina e impidiendo su acumulación citoplasmática y activación nuclear.

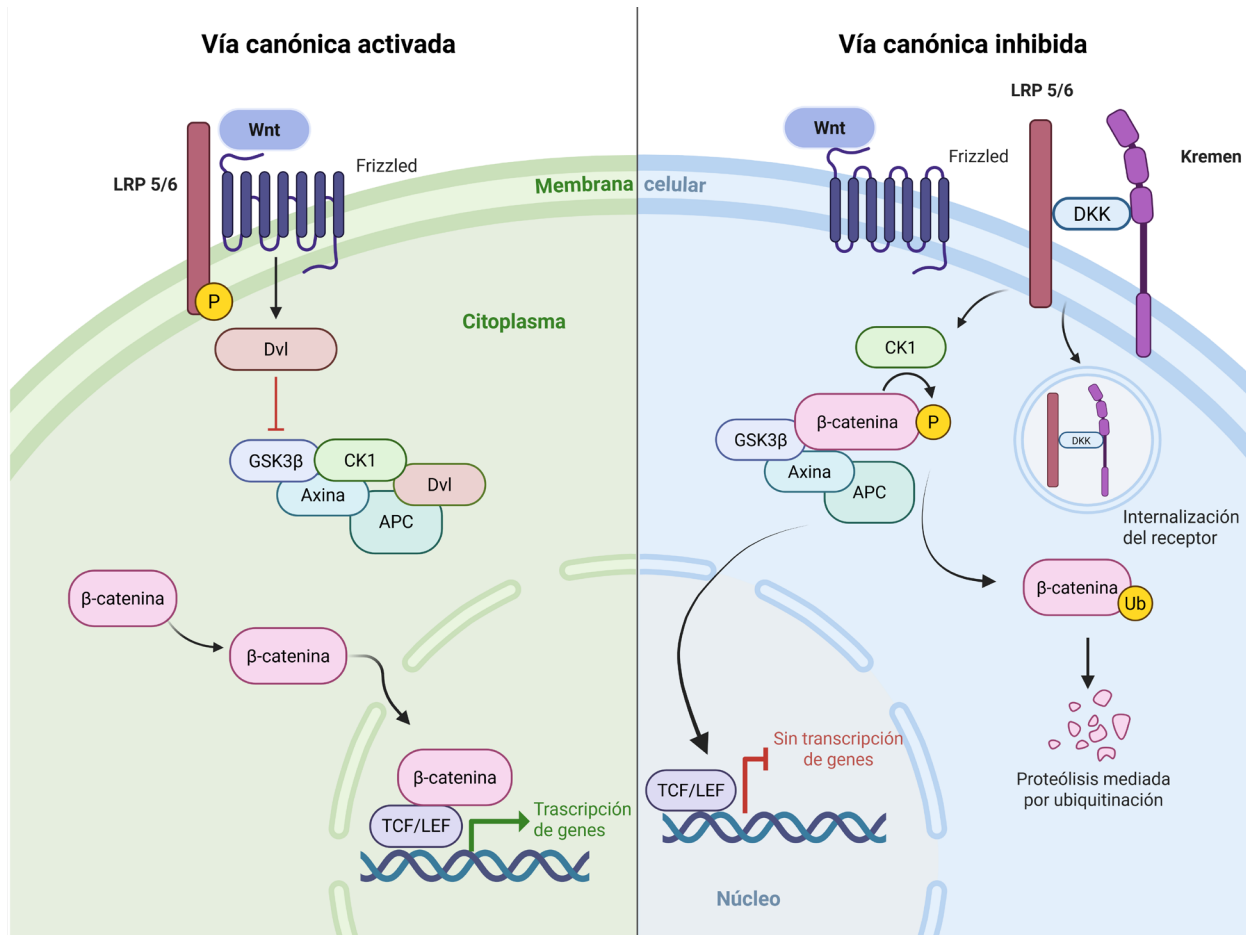
Otras proteínas como Dishevelled (Dvl), Axina y APC desempeñan funciones esenciales en el complejo de destrucción: en ausencia de señal Wnt, Axina actúa como proteína de andamiaje que organiza el complejo junto con APC, mientras que la

unión de Wnt a *Frizzled* activa a Dvl, lo que conduce al desacomplamiento del complejo (6,7,9). DKK no solo puede interactuar con LRP5/6, sino también con los receptores Krem 1/2. DKK1 se considera un inhibidor puro de la vía Wnt, mientras que DKK2 presenta actividad dual, dependiendo de los mediado-

res de la unión ligando-receptor la interacción de DKK2 con Krem puede formar un complejo ternario con los LRP, lo que induce la endocitosis de estos receptores y reduce su exposición en la membrana celular (6,10). La figura 1 ilustra el mecanismo general de la vía Wnt-DKK.

Figura 1.

Vía de señalización Wnt-DKK



Fuente: Elaboración propia con la herramienta BioRender. *Vía Wnt activada*, *Vía Wnt inhibida*, Abreviaturas: CK1: caseína cinasa 1; Dvl: Dishevelled; GSK3β: glucógeno sintasa cinasa 3β; P: fosforilación; Ub: ubiquitinación³

3) ***Vía Wnt activada:** la unión de la proteína Wnt a los receptores Frizzled y a los correceptores LRP5/6 induce el reclutamiento de la proteína Dishevelled. Esto evita el ensamblaje del complejo de degradación formado por Axina, APC, caseína cinasa 1 y glucógeno sintasa cinasa 3β estabilizando la β-catenina y permitiendo su translocación nuclear, donde se asocia con los factores de transcripción TCF y LEF para inducir la expresión de genes asociados. ****Vía Wnt inhibida:** La unión de DKK con los receptores LRP5/6 impide la activación de la proteína Dishevelled formando el complejo de degradación de la β-catenina que será llevada a la proteasoma e inhibiendo la transcripción génica. La interacción de DKK con Krem induce la internalización de un complejo ternario que incluye a LRP5/6.

2. Roles de las proteínas Dickkopf en fenómenos fisiológicos y patológicos

2.1 Alcances en desarrollo, morfogénesis y cáncer

Wnt actúa como un marcador diferencial del desarrollo, las interacciones con sus receptores y antagonistas permiten controlar la diferenciación y homeostasis tisular durante la embriogénesis evidenciado por su expresión regionalizada durante la formación de extremidades y vértebras. La vía Wnt- β -catenina desempeña un rol crucial en la formación ósea promoviendo generalmente un aumento en la masa y densidad ósea a través de múltiples mecanismos, incluyendo la renovación de células madre, la proliferación y diferenciación hacia osteoblastos, y la inhibición de la apoptosis de osteoblastos y osteocitos. LRP5 es un regulador clave de la masa ósea. Cuando se presentan mutaciones asociadas a pérdida de función en humanos, se correlaciona con osteoporosis y síndrome de pseudoglioma caracterizados por densidad mineral ósea (DMO) baja, mientras que mutaciones asociadas a ganancia de función se relacionan con mayor DMO (7,11).

En cáncer se ha investigado el papel de las proteínas DKK como posibles biomarcadores. Se tiene mayor evidencia sobre DKK1 en la formación de metástasis óseas en mieloma múltiple. También se ha establecido una correlación clínica con adenocarcinoma de colon, hepatoblastoma, tumor de Wilms, hepatocarcinoma, adenocarcinoma endometriode de ovario, entre otros (12,13). Además, se tiene evidencia de DKK2 como biomarcador de formación vascular o aumento del requerimiento metabólico en el microambiente tumoral del cáncer de seno, escamocelular y de colon (14-16). Finalmente, DKK4 está implicado en cáncer colorrectal, gástrico, de ovario y pancreático asociándose con procesos de migración e invasión tisular (metástasis). Asimismo, se ha evidenciado que DKK4 puede conferir resistencia a determinados agentes quimioterapéuticos (17,18).

Estudios recientes han vinculado a DKK con la fisiopatología de la aterosclerosis, un fenómeno relevante en pacientes con enfermedades autoinmunes y autoinflamatorias en

quienes el estado proinflamatorio crónico potencia múltiples mecanismos que aumentan el riesgo cardiovascular (19,20). DKK1 se ha encontrado elevado en pacientes con enfermedad coronaria y aterosclerosis carotídea, mostrando fuerte inmunoreactividad en plaquetas en sitios de ruptura de placa y en el endotelio de pacientes sintomáticos con enfermedad vascular periférica. Es importante destacar que las plaquetas son las principales productoras de DKK1 en circulación, aunque de forma global las proteínas DKK pueden ser secretadas por múltiples células incluyendo epitelio de mucosas y células del sistema inmune (21,22). Estudios adicionales han demostrado que la evaluación conjunta de niveles elevados de marcadores de disfunción endotelial y activación plaquetaria, como dimetilarginina, sCD40L y 11-dehidrotromboxano B2 con DKK1 pueden reducirse mediante tratamiento con aspirina.

Por otra parte, la proteína de morfogénesis ósea tipo 2 (BMP2) promueve la calcificación vascular al activar la vía canónica de Wnt mediante Msx2, un factor osteogénico que induce la expresión de ligandos Wnt y reduce la de DKK1. Sin embargo, estos hallazgos contrastan con la relación observada entre DKK1 y la carga de calcio en otras enfermedades vasculares. En cuanto a DKK3, sus efectos parecen independientes de Wnt y están asociados a la señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), un mediador de la reparación vascular. En la cohorte del estudio BRUNECK se observó una asociación inversa entre los niveles de DKK3 y el espesor de la túnica íntima-media sugiriendo un posible efecto protector (21).

Estudios en modelos murinos muestran que ratones con mutaciones de DKK3 son viables, pero presentan menor número de células NK, niveles reducidos de IgM total, hemoglobina y hematocrito, y en algunos casos, mutaciones de déficit pueden conducir a síndromes de hiperactividad (6). Por su parte, DKKL1 se ha asociado con la regulación de la espermatogénesis, con localización fisiológica selectiva en adultos en el acrosoma de los espermatozoides (8,23).

2.2 Alcances aplicados a inmunología

La vía canónica de Wnt actúa como un regulador clave en la diferenciación de linfocitos T reguladores (Treg). Más allá del factor de transcripción central FOXP3 se ha evidenciado que la activación de la vía Wnt- β -catenina puede favorecer la

expansión de subpoblaciones de Treg que expresan ROR γ t, un fenotipo característico de los Treg asociados a mucosas. Estas células desempeñan un papel crucial en la interacción inmunológica con la microbiota (24,25). La microbiota es uno de los factores endógenos que más ha cobrado relevancia respecto a cómo individuos con susceptibilidad genética desarrollan o no procesos autoinmunes y autoinflamatorios (26). Es decir, procesos de inhibición de la señalización de la vía Wnt por proteínas como DKK podrían vincularse en futuros estudios como mediadores de la desregulación del microbioma; sin embargo, se desconoce el papel de los niveles séricos y locales de mucosas, y su relación con ciertos perfiles de microbiota.

Las células profesionales presentadoras de antígeno, células NK y fibroblastos han mostrado una modulación significativa en su perfil de citocinas, incluyendo interleuquina 1 (IL-1), interferón gamma (IFN- γ) e IL-2 en respuesta a la exposición a DKK3. De manera concomitante se ha descrito una alteración en la expresión de moléculas de superficie implicadas en la activación inmunitaria como los grupos de diferenciación (CD) CD40, CD80 y CD25 (25). Las mutaciones de DKK1 en modelos animales de cáncer han mostrado asociarse con alteraciones en los niveles de diversas citocinas incluyendo IL-1 β , IL-6, IL-8, la proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1 (MCP-1), IL-2, IL-4 e IL-17. Además, se ha observado que los niveles de DKK1 sérico podrían influir en la migración leucocitaria al promover la expresión de moléculas de adhesión como ICAM-1 y VCAM-1 en modelos experimentales de tejido pulmonar (27).

3. Correlaciones clínico-biológicas con enfermedades reumáticas

3.1 Artritis reumatoide (AR)

3.1.1 Vía Wnt y activación de sinoviocitos similares a fibroblastos

La artritis reumatoide (AR) es la ER de tipo autoinmune más frecuente y aunque su principal eje de lesión son las articulaciones puede tener extensión extraarticular, es altamente discapacitante y se asocia con aumento del riesgo de enfer-

medades cardiovasculares, osteoporosis y depresión (28). En fibroblastos sinoviales estimulados con Wnt5a se ha observado un aumento en la expresión de citocinas proinflamatorias incluyendo IL-8 e IL-6. Wnt5a también promueve la migración, proliferación e invasión de sinoviocitos similares a fibroblastos (SF). Estas células presentan una producción elevada de quimiocinas, las cuales facilitan el reclutamiento de polimorfonucleares, linfocitos T y B. Además, los SF sintetizan enzimas responsables de alterar la estructura de la matriz extracelular de la membrana sinovial e inducen la activación de osteoclastos contribuyendo a la degradación del hueso yuxtaarticular (29).

Este daño del hueso es observable mediante imágenes como las radiografías donde se ha observado una correlación positiva entre los niveles de DKK1 y Krem 1 con la progresión radiológica de la osteopenia yuxtaarticular (7). La estimulación de SF en AR con DKK1 también ha mostrado en modelos experimentales promover la infiltración por neovasos en la membrana sinovial (29,30). Es decir, DKK1 es capaz de inducir lesión en el tejido articular mediante la estimulación de los SF y la activación de factores angiogénicos, dos elementos centrales dentro de la fisiopatología de la AR.

3.1.2 Interacción DKK1 con citocinas y células efectoras

El daño óseo en AR resulta de la interacción de múltiples factores. Entre ellos se incluyen niveles persistentemente elevados de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-17 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la senescencia celular, la activación de osteoclastos y el daño celular inducido por autoanticuerpos. Además, influyen alteraciones hormonales, así como deficiencias nutricionales como la malabsorción de calcio y vitamina D (31,32). DKK1 es un regulador que puede interactuar con varios de los factores implicados en el daño óseo en AR. De manera general, aunque aún debatida, se ha observado que los pacientes con AR presentan niveles séricos de DKK1 mayores que los controles sanos, lo cual podría relacionarse con su inducción por TNF- α .

En este contexto, tratamientos como el certolizumab (anticuerpo monoclonal humanizado contra TNF- α) han demostrado reducir las concentraciones séricas de DKK1 (7). Otra observación destacada es que DKK1 induce la secreción de RANKL, el principal activador de los osteoclastos (células res-

ponsables de la resorción ósea), y a la vez disminuye moléculas reguladoras de esta interacción como la osteoprotegerina (OPG). Este desequilibrio genera un fenotipo óseo caracterizado por la predominancia de la resorción sobre la formación. Además, DKK1 ha demostrado inhibir la diferenciación y el mantenimiento de los osteoblastos, las células encargadas de producir la matriz ósea (32). Asimismo, se han descrito variantes genéticas del gen DKK1 que asocian la severidad del daño estructural con dos polimorfismos de nucleótido único (rs1896367, rs1896368) presentando mayor erosividad ósea y estrechamiento del espacio articular (33).

3.1.3 Correlaciones clínicas, serológicas e imagenológicas de DKK-1 en AR

En la cohorte francesa ESPOIR, que incluyó 813 pacientes con AR temprana, se observó que los niveles elevados de DKK1 al momento del diagnóstico se asociaron con una mayor progresión de lesiones radiográficas del hueso yuxtaarticular a los dos años incluso en pacientes tratados de manera continua con inhibidores de TNF- α . De 813 individuos, 694 fueron evaluados simultáneamente para esclerostina, una proteína producida por los osteocitos, antagonista de Wnt y estimulante de la resorción ósea. Se encontró que los niveles medios de esclerostina fueron menores en pacientes con AR que en aquellos con síndrome seco asociado a Sjögren (SICCA) ($22,8 \pm 15$ vs. $27,14 \pm 10,7$ pmol/L) ($p: 0,001$). La esclerostina no se asoció con marcadores de actividad de AR ni con niveles de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6, MCP-1, IL-17, IL-1 β e IL-2. En contraste, los niveles de DKK1 fueron significativamente mayores en pacientes con AR frente a SICCA ($28 \pm 13,2$ vs. $10,3 \pm 9,4$ pmol/L) ($p: < 0,0001$), sin diferencias entre mujeres y hombres. Además, DKK1 se asoció con reactantes de fase aguda como la proteína c reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG), con la escala de salud global del paciente y el DAS28. Al hacer un análisis multivariado ajustado por DAS28, consumo de tabaco y niveles de citocinas únicamente los niveles de PCR, la presencia de erosiones y los niveles de MCP-1 permanecieron significativamente asociados con DKK1 (34). La correlación de niveles elevados de DKK1 con la actividad de la enfermedad se ha observado en otros estudios (35), así como con la presencia de erosiones óseas en otras

cohortes internacionales (36), y la positividad de marcadores imagenológicos de osteoporosis (37).

Sin embargo, muchos de estos estudios presentan limitaciones metodológicas como la categorización de pacientes en AR temprana y tardía por las variaciones tomadas en dicha definición o la medición exclusiva de DKK1 sérico en lugar de evaluar la molécula unida a su receptor (38). Otras proteínas del mismo grupo como DKKL1, cuyo mecanismo de acción más allá de la relación con la espermatogénesis aún se desconoce, ha mostrado asociación con el score de biopsia de inflamación de Krenn en estudios de fosfoproteómica, específicamente el residuo de fosforilación de la serina 226 (39).

3.2 Lupus eritematoso sistémico (LES)

3.2.1 Contexto fisiopatológico LES

El LES es una enfermedad autoinmune caracterizada por la liberación desregulada de citocinas y la formación de complejos inmunes que se depositan en diversos órganos provocando daño tisular, una de sus manifestaciones más relevantes es la nefritis lúpica (NL) (40). Diferentes moléculas han sido propuestas como biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de la NL; sin embargo, su baja especificidad ha impulsado la búsqueda de alternativas, entre ellas la vía Wnt y sus inhibidores (41). La activación de la vía Wnt induce la liberación de metaloproteinasas de la matriz extracelular que llevan a sostener fenómenos de remodelación tisular y pérdida de integridad de la membrana glomerular, así como la disfunción de los podocitos y desarrollo de proteinuria. Se ha evidenciado un aumento en la detección de diversos marcadores de esta vía en pacientes con NL como aumento de la β -catenina en los glomérulos a comparación de controles sin NL por medio de tests de inmunohistoquímica (42).

3.2.2 Correlación clínica con biomarcadores asociados a LES

Se han evidenciado niveles séricos mayores de DKK1 en pacientes con LES sin NL ($6405.15 \mu\text{g/uL} \pm 2018.91 \mu\text{g/uL}$), en comparación con controles sanos ($2790.33 \mu\text{g/uL} \pm 833.49 \mu\text{g/uL}$). El aumento es aún más marcado en pacientes con NL ($9197.60 \mu\text{g/uL} \pm 2939.2 \mu\text{g/uL}$). Otros artículos sugieren un

potencial uso de DKK1 como biomarcador para la identificación de pacientes con LES, particularmente con NL. El estudio reporta que la exactitud diagnóstica clínica de DKK1 en LES alcanza una sensibilidad del 98% y una especificidad del 70% con un punto de corte ≥ 3160.00 ug/uL ($p: < 0.05$). Así mismo, para pacientes con NL se observa una sensibilidad del 90% y una especificidad del 63% con un punto de corte ≥ 6010.00 ug/uL ($p: < 0.05$). Al comparar con marcadores tradicionales, los niveles de DKK1 en pacientes con LES que presentan anti-ADN de doble cadena positivo (anti-dcADN) resultan sustancialmente más elevados que en aquellos con anti-dcADN negativo. En contraste, los niveles de DKK1 no muestran correlación con las concentraciones de complemento, escalas de actividad (SLEDAI) o daño orgánico acumulado (SLICC) (41). Los niveles elevados de DKK1 en LES también se han asociado con pacientes con artritis erosiva versus LES sin compromiso articular (30).

3.2.3 DKK3 como posible biomarcador en LES

Se ha analizado a DKK3 como posible marcador pronóstico en NL. Las biopsias de pacientes con NL mostraron una correlación con niveles promedio más altos de DKK3 (215 ng/mL) que aquellos pacientes con LES sin NL (21.1 ng/mL) ($p: < 0.01$). Los controles sanos evidenciaron niveles promedio aún menores (10.1 ng/mL) (43).

3.3 Esclerosis sistémica (ES)

3.3.1 Caracterización de la ES

La esclerosis sistémica (ES) es una patología autoinmune del tejido conectivo caracterizada por alteraciones vasculares, inflamación y fibrosis progresiva. Fisiopatológicamente, la fibrosis deriva de un cambio de fenotípico de fibroblastos a miofibroblastos activados que liberan altas cantidades de elementos alterados de matriz extracelular, principalmente colágeno y fibronectina (44). El compromiso cutáneo se puede manifestar de dos formas principales: limitada, con predominio en miembros distales y cara sin compromiso del tórax, rodillas o codos; y difusa, si involucra miembros proximales, tórax, y abdomen, aunque esta clasificación también implica riesgos variables respecto a los demás órganos que se pueden afectar (45-47).

3.3.2 Diferenciación fibroblastos-miofibroblastos y correlación con vía Wnt

Los mecanismos de fibrosis se han visto correlacionados con la activación de la vía Wnt canónica (44). Esta vía puede ser estimulada por TGF- β , un factor de transcripción esencial en la fisiopatología de la ES. La interacción entre ambas rutas promueve la diferenciación de fibroblastos a miofibroblastos, estimulando la producción de β -catenina que a su vez promueve factores de transcripción para proliferación, diferenciación y migración de células inmunes a tejidos (44,48). En pacientes con ES se ha observado un incremento en la translocación nuclear de β -catenina en fibroblastos dérmicos. Aproximadamente el 80 % de los fibroblastos de personas con ES en biopsias de piel tienen tinción nuclear positiva para β -catenina en contraste con personas sanas (25 %). Esto, se puede asociar con la sobreexpresión de Wnt1 y Wnt10b en ES limitada y de Wnt3a y Wnt10a en ES difusa (44,45). Así mismo, la presencia de TGF- β puede activar vías de señalización asociadas con la proteína cinasa activada por mitógenos o p38, que promueve vías profibróticas. Esta activación disminuye aproximadamente un 60 % la transcripción del ARNm de DKK1 (49,50). Se ha demostrado en modelos animales que la sobreexpresión de DKK1 previene los efectos profibróticos de la vía Wnt10b en cuanto a grosor cutáneo y atenúa los efectos de la bleomicina, un glucopéptido con propiedades quimioterapéuticas, que puede inducir fibrosis (49,51).

3.3.3 Mecanismos de contraregulación en modelos experimentales

Otro modelo experimental con ratones sanos tratados con anticuerpos neutralizantes contra DKK1 y en ausencia de estímulos profibróticos adicionales, evidenció un aumento en el grosor dérmico, el número de miofibroblastos y niveles de hidroxiprolina (componente del colágeno fibrilar), aunque estas diferencias no fueron significativas en comparación con el grupo control (*sham-treated*). Se hipotetiza que este hallazgo se debe a mecanismos de contraregulación que limitan la activación de la vía Wnt, en caso de neutralización de DKK1, por un aumento del 26 ± 9 % de axina-2 y la expresión de ARNm de DKK2. Sin embargo, bajo condiciones profibróticas como las inducidas por un

aumento de exposición a bleomicina o expresión de TGF- β , no se presentan los fenómenos de contraregulación, no se expresa DKK2, y se progresa a un fenotipo fibrótico (45).

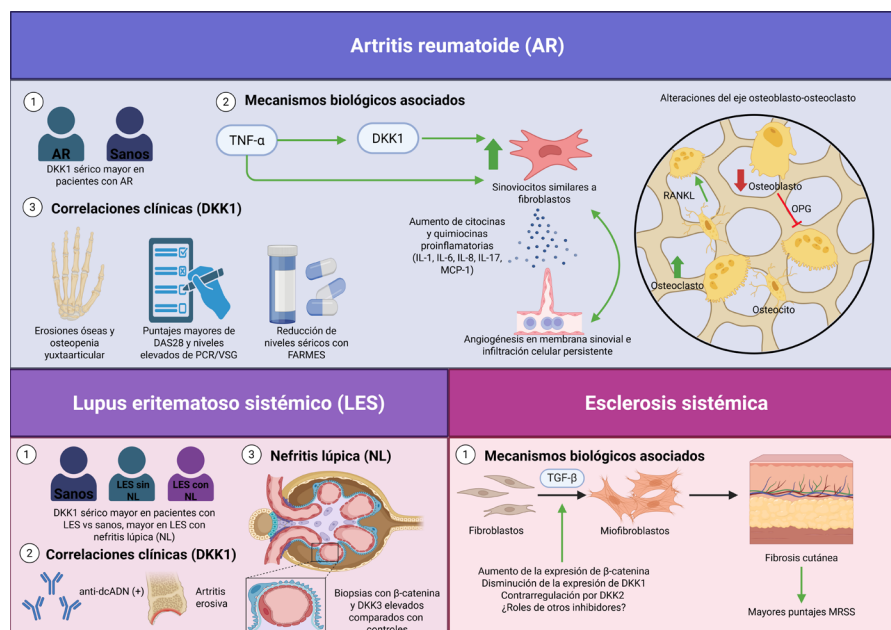
3.3.4 Correlación clínica asociada a la vía Wnt

Además, se ha descrito una correlación positiva entre las escalas de enfermedad en ES y la expresión de diferentes genes asociados a la familia Wnt con distinciones entre los fenotipos limitado y difuso. La expresión del gen Wnt2 tuvo una correlación positiva con el puntaje cutáneo modificado de Rodnan

(MRSS). Así mismo, el compromiso gastrointestinal se ha correlacionado con la expresión de Wnt2, Wnt4, Wnt8a y Wnt9b principalmente en el fenotipo limitado (44). Por último, se ha identificado la disminución de expresión génica de sFRP-14 y DKK1 en los fibroblastos de pacientes con ES por hipermetilación de sus promotores (45,52), aunque el rol de los niveles de DKK1 y los mecanismos de interacción sobre la patología podrían ser alternantes dependiendo de la fase del compromiso cutáneo (edematosa o fibrótica) (30). La figura 2 ilustra las relaciones clínico-biológicas de la vía Wnt-DKK en AR, LES y ES.

Figura 2.

Relaciones clínico-biológicas de la vía Wnt-DKK en AR, LES y ES



Fuente: Elaboración propia con la herramienta BioRender. *Artritis reumatoide (AR)*, *Lupus eritematoso sistémico (LES)*, *Esclerosis sistémica (ES)*, Abreviaturas: anti-dcADN: Anticuerpo contra ADN de doble cadena; DAS28: "Disease activity score" de 28 articulaciones; FARMES: Medicamentos reumatológicos modificadores de la enfermedad; IL: Interleuquina, MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos tipo 1; MRSS: "Modified Rodnan Skin Score"; OPG: Osteoprotegerina; PCR: Proteína C reactiva; RANKL: RANK ligando; TGF- β : Factor de crecimiento transformante β ; TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa; VSG: Velocidad de sedimentación globular⁴

4) **Artritis reumatoide (AR)*: 1*. Se han encontrado niveles séricos mayores de DKK1 en pacientes con AR comparados con controles sanos. 2*. El TNF- α puede inducir una mayor expresión de DKK1, ambas moléculas aumentan la población de sinoviocitos similares a fibroblastos aumentando diversas citocinas asociadas a migración de células inmunes y angiogénesis. DKK1 induce un desequilibrio en los balances osteoblasto-osteoclasto aumentando la actividad resorptiva al disminuir las poblaciones de osteoblastos reduciendo la expresión de osteoprotegerina y aumentando RANKL. 3*. Los niveles de DKK1 se han vinculado con la presencia de erosiones óseas, osteopenia yuxtaarticular, mayores puntajes de DAS28 y niveles elevados de PCR/VSG, además de disminución concomitante de los niveles séricos al iniciar terapia con FARMES. **Lupus eritematoso sistémico (LES)*: 1*. Se han encontrado niveles séricos mayores de DKK1 entre pacientes con LES y sanos, y pacientes con LES con nefritis lúpica (NL) vs aquellos sin NL. 2*. La expresión aumentada de DKK1 se ha correlacionado con positividad de anti-dcADN y presencia de artritis erosiva. 3*. Biopsias de pacientes con NL han mostrado expresión aumentada de DKK3 y β -catenina. **Esclerosis sistémica (ES)*: 1*. La transición fibroblastos-miofibroblastos es dirigida por TGF- β , el aumento de esta población lleva a un incremento de la fibrosis cutánea (medida por MRSS). La regulación de este proceso se ha vinculado con: aumento de la expresión de β -catenina, disminución de los niveles de DKK1 y roles de contraregulación alterados e insuficientes de DKK2. Se ha propuesto que la persistencia de los niveles de β -catenina es dependiente de alteraciones en otros inhibidores más allá de DKK.

3.4 Espondiloartritis axial (EspAax)

La espondiloartritis axial (EspAax) es una enfermedad reumática inflamatoria crónica de predominio axial que genera osificación vertebral progresiva, osteopenia inflamatoria y fusión vertebral. Como consecuencia, esta patología resulta en rigidez, dolor crónico y aumento de morbilidad global (53-55). El antagonismo de la vía Wnt altera el cociente OPG-RANKL, lo que inhibe la formación de osteoblastos y estimula la resorción por parte de los osteoclastos alterando de esta manera el metabolismo óseo (27,53). A pesar de esto, la evidencia sobre DKK1 en población con EspAax es limitada y contradictoria ya que los fenómenos a nivel vertebral en EspAax se asocian a una osificación no regulada. Algunos estudios reportan niveles elevados mientras que otros describen ausencia de diferencias significativas frente a controles sanos (54). Un metanálisis describió que los niveles séricos de DKK1 no tuvieron diferencia significativa frente a los controles sugiriendo que los cambios fisiopatológicos se pueden deber a la presencia de TNF- α , IL-6 y otros antagonistas Wnt como la esclerostina (53,56). En contraste, otro metaanálisis evidencia una diferencia significativa entre los niveles séricos de DKK1 en pacientes con EspAax en comparación con los controles, siendo más elevados en individuos con EspAax (57).

Por otra parte, los análisis de subgrupos de pacientes también muestran discrepancias. Un metaanálisis encontró que había una asociación entre la disminución de los niveles séricos de DKK1 en pacientes con PCR >10 mg/L (p : 0.021) y modified Stoke AS Spine Score (mSASSS) >30 (p : <0.001) (52). Aunque otros estudios no muestran diferencias entre estos parámetros, lo que permite evidenciar una brecha de conocimiento respecto a la influencia de los fenotipos clínicos e inmunológicos de EspAax, divisiones que no están presentes en los estudios primarios, lo que podría explicar la variabilidad en los datos de los estudios reportados (54,58).

3.5 Artritis idiopática juvenil (AIJ)

La artritis idiopática juvenil (AIJ) es un grupo heterogéneo de ERs caracterizadas por inflamación articular persistente de al menos seis semanas de evolución y con inicio antes de los 16 años (59). La International League of Associations for Rheumatology (ILAR), clasifica la AIJ en 7 subtipos: artritis sistémica, oligoartritis, poliartritis con factor reumatoide negativo,

poliartritis con factor reumatoide positivo, artritis psoriásica, artritis asociada a entesitis y artritis no diferenciada (60). Sin embargo, esta clasificación ha sido controversial debido a la superposición entre las formas crónicas de artritis del adulto y las entidades propias de la edad pediátrica. Por este motivo, La Pediatric Rheumatology International Trial Organization (PRINTO) propuso en 2019 una nueva clasificación en las siguientes categorías: AIJ sistémica, factor reumatoide positivo, asociados a entesis/espondilitis y AIJ sistémica, anticuerpos antinucleares positivos de inicio temprano, y otros tipos de AIJ (59,61).

En el contexto fisiopatológico, la secreción de DKK1 por los sinoviocitos se estimula por el estado proinflamatorio crónico suprimiendo la diferenciación osteoblástica, favoreciendo la resorción ósea mediada por osteoclastos y contribuyendo al daño articular. De esta manera, su aumento en los niveles séricos puede correlacionarse con las erosiones óseas (25,27,59). Estudios recientes han demostrado niveles elevados de DKK1 en pacientes con AIJ en comparación con controles sanos (59). Entre esta población afectada, los niveles más elevados se encontraron en pacientes con HLA-B27 y factor reumatoide positivo. De acuerdo con la clasificación PRINTO, los grupos mayormente afectados fueron los asociados a entesis/espondilitis y los pacientes con factor reumatoide positivo. Al comparar estos hallazgos con los descritos en la AR se evidencian mecanismos compartidos caracterizados por la activación de SF que promueven la inflamación, angiogénesis y erosión del cartílago (38,59). Así mismo, se ha descrito una correlación de los niveles de DKK1 y la respuesta al tratamiento con metotrexato, solo o en combinación con anti-TNF α y/o sulfasalazina. En un estudio longitudinal se analizaron los niveles séricos seis meses después del inicio del tratamiento y se evidenció una reducción significativa de los niveles de DKK1 (59).

3.6 Enfermedad inflamatoria intestinal crónica (EIIC)

Se ha descrito el papel de la vía Wnt en colitis autoinmune ya que actúa regulando la activación de los linfocitos T CD8 + y los Treg. Su alteración se puede asociar con la presencia de inflamación persistente, pérdida de la homeostasis inmunitaria y alteraciones del microambiente tisular. La activación de

la vía Wnt, particularmente por medio de Wnt3a, activa factores de transcripción como TCF-1 y LEF-1. Esto promueve la diferenciación de linfocitos T CD8 + e inhibe la expresión de FOXP3. Por el contrario, DKK1 inhibe la vía Wnt eliminando el bloqueo de TCF-1 sobre FOXP3 y favoreciendo la actividad reguladora. No obstante, otros estudios sugieren que los niveles de DKK1 no son directamente dependientes de los niveles de β -catenina o TCF-1 en colitis autoinmune. Esto se evidencia porque DKK1 no incrementa tras el tratamiento con miméticos Wnt como el inhibidor de GSK3 β y el inhibidor de *porcupine* que estimulan la vía. Esto sugiere que DKK1 no funciona como mecanismo de retroalimentación clásica de la vía Wnt en esta enfermedad, sino que depende de otros factores. Se ha planteado que el aumento de DKK1 podría estar mediado por la vía MAPK derivada de señales por TCR durante la estimulación de Treg (22).

Se ha identificado una correlación entre la tolerancia periférica mediada por Treg FOXP3 + y la colitis autoinmune. Citocinas como IL-17 o IL-15 por medio de la activación de la vía PI3K/Akt, estimulan la proliferación y supervivencia de los linfocitos T disminuyendo DKK1 en los Treg. La disminución de DKK1 y la pérdida subsecuente de función de los Treg podrían favorecer la aparición de colitis mediada por células T (62). Por otra parte, en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) se ha observado sobreexpresión de DKK1 en células que cubren fistulas perianales favoreciendo la transición epitelio-mesenchimal y la persistencia de fistulas. Así mismo, se ha correlacionado el aumento de los niveles de DKK1 con el incremento de marcadores inflamatorios como VSG y PCR y escalas de severidad de la enfermedad como el Índice de Actividad de EC Pediátrica. Respecto a colitis ulcerativa tratada con sulfasalazina y probióticos se han visto reducciones en la actividad de la vía Wnt- β -catenina. Además, el infliximab en pacientes con EC disminuye los niveles séricos de DKK1 y su ARNm en mucosa intestinal (30).

3.7 Vasculitis

Las vasculitis son un grupo de patologías caracterizadas por la alteración de los vasos sanguíneos secundario a inflamación por vías que pueden o no ser autoinmunes. Estas pueden ser asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), siendo las principales la granulomatosis con polian-

geitis (GPA), la poliangeitis microscópica y la granulomatosis eosinofílica con poliangeitis. La GPA se caracteriza por la presencia de síntomas en la vía aérea superior, compromiso renal y anticuerpos circundantes contra la proteinasa-3 (PR-3) (63). La unión de los ANCA a PR-3 permite su interacción con los receptores Fc γ Rs de la superficie de los neutrófilos, lo que conduce a su activación, degranulación, formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) y especies reactivas de oxígeno (64).

Diversos estudios han explorado la relación entre la vía Wnt y la patogénesis de las vasculitis asociadas a ANCA (VAA); sin embargo, la evidencia disponible es limitada. Uno de ellos identificó la correlación de los anti-PR-3 con la vía Wnt mediante cultivos celulares y análisis genético en células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) estimuladas con micropartículas derivadas de neutrófilos donde se observó un aumento en la liberación de IL-8 e IL-6. En condiciones normales GATA-6 modula la vía Wnt reduciendo la expresión de DKK1. Sin embargo, la IL-8, estimula los microARN, miARN-223-3p y miARN-142-3p que suprimen la expresión de GATA-6 (63). Otro artículo valoró el papel de Wnt3a en las VAA encontrando que niveles séricos ≥ 411.7 pg/mL se correlacionan con mayor actividad clínica según el Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). Además, se observó una asociación entre los niveles séricos de Wnt3a y los reactantes de fase aguda y albúmina sérica, lo que sugiere una correlación entre la inflamación sistémica del paciente más allá del BVAS. También se propuso el valor predictivo de Wnt3 en la progresión a enfermedad renal terminal con una sensibilidad de 57.9% y especificidad de 73.8% cuando se presentan niveles ≥ 407.1 pg/mL (65).

3.8 Síndrome antifosfolípido (SAF)

El SAF es una patología autoinmune caracterizada por la presencia de trombosis arterial, venosa o microvascular, con o sin complicaciones obstétricas, asociada a anticuerpos antifosfolípidos. Entre las complicaciones obstétricas más relevantes se encuentra el aborto espontáneo recurrente, definido como dos o más pérdidas antes de la semana 20 de gestación sin una etiología identificable (66-68). Desde la fisiopatología, diversos hallazgos sugieren una posible interacción entre la vía Wnt y el SAF, particularmente en las manifestaciones obstétricas. Un estudio demostró que las células trofoblásticas

estimuladas con $\beta 2$ glicoproteína I presentan un aumento de los miARN-146a y miARN-155 que disminuyen la expresión de Wnt2 y limitan la proliferación celular (66,69). Así mismo, se han identificado niveles séricos elevados de DKK1 en pacientes con pérdida recurrente del embarazo, como expresión aumentada de ARNm de DKK1 en la decidua, comparado con controles, aunque no se observaron diferencias relacionadas con el número de pérdidas gestacionales (68).

3.9 Otras ERs

La APs, es una enfermedad crónica autoinflamatoria que puede presentar compromiso tanto periférico como axial. Los procesos de erosión ósea y daño de los tejidos periarticulares suelen ser más rápidos y severos que en AR. Algunos estudios han propuesto que las concentraciones séricas de DKK1 son más elevadas en pacientes con APs que en controles sanos, aunque este hallazgo sigue siendo motivo de debate. La literatura reciente ha descrito la implicación de mecanismos similares a los observados en otras patologías asociados con la pérdida de DMO, erosiones óseas, estrechamiento articular y puntajes de daño asociado a entesopatía (MASEI) (30,70). De forma inversa, también se han reportado correlaciones negativas con los puntajes de actividad de la enfermedad (DAPSA) en APs (71).

Respecto al SICCA autoinmune (síndrome de Sjögren) la evidencia disponible es más limitada. Algunos modelos experimentales han demostrado niveles elevados de Wnt1 y Wnt3a (inmunohistoquímica), junto con una expresión reducida de DKK1 y esclerostina en el tejido glandular salival como en suero de pacientes con Sjögren primario. La vía Wnt participa como un inductor clave en la maduración de las células ductales en distintas glándulas; sin embargo, este proceso no depende exclusivamente de la vía canónica de Wnt (72). Esto sugiere que, en ciertos modelos de enfermedad, el bloqueo asociado a DKK no sería suficiente para explicar algunas correlaciones clínicas de la vía Wnt. En otras entidades, como la dermatomiositis, se han observado niveles disminuidos de expresión de DKK1 en comparación con los controles sanos, aunque estos hallazgos provienen de cohortes de tamaño reducido (73).

Síntesis crítica

Los avances en el estudio de la vía Wnt-DKK han permitido trascender su papel clásico en la diferenciación celular y la embriogénesis hacia una comprensión más amplia de su participación en procesos fisiopatológicos en adultos. La evidencia revisada muestra que los efectos de la vía Wnt-DKK son altamente contexto-dependientes variando según la entidad autoinmune o autoinflamatoria, el tipo de célula involucrada y el momento evolutivo de la enfermedad. Los hallazgos son particularmente consistentes en AR, donde la mayoría de los estudios reportan niveles séricos elevados de DKK1 y correlaciones con erosiones óseas, osteopenia yuxtaarticular y alteraciones en el equilibrio osteoblasto-osteoclasto.

Sin embargo, existen limitaciones metodológicas derivadas de diferencias en la definición de AR temprana versus tardía, el uso de mediciones séricas frente a tisulares y la falta de estandarización de los puntos de corte. En LES los patrones de expresión de DKK1 y DKK3 sugieren una activación compensatoria de la vía Wnt frente al daño tisular especialmente en nefritis lúpica, aunque la persistencia de β -catenina indica posibles mecanismos de escape o retroalimentación negativa. En ES, la evidencia apunta a una activación profibrótica dependiente de β -catenina, modulada por la expresión variable de DKK1 y DKK2, pero los resultados difieren entre los fenotipos cutáneos y las fases de progresión. En otras entidades como EspAax, VAA, SAF, APs, EIIIC y miopatías inflamatorias los estudios son escasos o muestran resultados heterogéneos. Además, existe un vacío importante de conocimiento sobre la participación de DKK4 y DKKL1 en ER. Esta disparidad también evidencia la falta de integración entre datos experimentales, clínicos e imagenológicos limitando la identificación de patrones traslacionales sólidos.

Discusión

La evidencia disponible apoya el papel de la vía Wnt-DKK como modulador inmunometabólico y tisular en diversas ERs, pero aún es insuficiente para establecer relaciones causales o modelos predictivos ya que incluso las revisiones sistemáticas y metaanálisis señalan que la evidencia compilada fuera del rol de DKK1 en AR y erosiones óseas es debatible, mostrando

que en últimas no todos los procesos biológicos se trasladan a mediciones clínicas y de seguimiento. Los resultados contradictorios entre estudios resaltan la necesidad de estandarizar las metodologías analíticas (por ejemplo, distinguir DKK sérico libre vs. fragmentos libres vs. unido a receptores) y delimitar los estadios clínicos en los que la modulación de la vía tiene mayor impacto patológico o protector. Desde una perspectiva integradora, los hallazgos sugieren que la vía Wnt-DKK podría actuar como un eje común de remodelación tisular e inflamación crónica interfiriendo con las rutas del TGF- β , NF- κ B, entre otras. Este enfoque permite interpretar la variabilidad observada no como una inconsistencia, sino como una manifestación de la plasticidad molecular del sistema inmunitario y los tejidos en contextos específicos.

Dentro de los vacíos identificables se encuentran: escasez de estudios longitudinales que determinen la dinámica temporal de DKK en el curso clínico; subrepresentación de DKK2, DKK3, DKK4 y DKKL1, cuyas funciones regulatorias permanecen poco exploradas; poca correlación entre datos experimentales y clínicos, lo que impide definir su valor como biomarcadores o dianas terapéuticas; y ausencia de aproximaciones ómicas y de análisis integrados que relacionen la vía Wnt-DKK con otras cascadas de señalización relevantes en la inflamación crónica. Las líneas futuras deberían orientarse hacia estudios multicéntricos, con cohortes amplias y caracterización molecular detallada, así como hacia la evaluación de intervenciones farmacológicas o genéticas que modulen la vía de manera controlada. Igualmente, incorporar modelos con datos transcriptómicos, metabolómicos, proteómicos y clínicos podría facilitar la identificación de patrones predictivos de progresión o respuesta terapéutica.

Conclusiones

La vía Wnt-DKK representa un nodo biológico clave en la regulación de la inflamación, remodelación tisular y repa-

ración en las enfermedades reumatológicas autoinmunes y autoinflamatorias. Su comportamiento depende del contexto celular, el tipo de enfermedad y la fase clínica, lo que explica la diversidad de hallazgos observados entre entidades. A pesar de las limitaciones metodológicas y del carácter narrativo de esta revisión, los resultados sintetizados permiten vislumbrar a DKK como un potencial biomarcador de actividad o daño estructural de la fibrosis e inflamación crónica. Sin embargo, se requiere consolidar la evidencia mediante estudios sistemáticos que integren distintas aproximaciones biológicas y clínicas, antes de trasladar estos hallazgos a la práctica médica.

Agradecimientos: a la Universidad del Rosario y al Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA) por ser un espacio de aprendizaje y construcción continua de ciencia en medicina traslacional y especialmente por permitirme cumplir mi año de servicio social obligatorio. En particular, al liderazgo y mentoría de la Dra. Carolina Ramírez-Santana, la Dra. Yeny Acosta-Ampudia, la Dra. Diana M. Monsalve, la Dra. Mónica Rodríguez-Jiménez, y al grupo de Reumatología de la Pontificia Universidad Javeriana, en especial al Dr. Daniel Fernández, el Dr. Santiago Bernal, la Dra. María Claudia Díaz, el Dr. Julián E. Barahona y la Dra. María Higuera, ellos continúan guiando de manera sobresaliente el estudio de la inmunología clínica y reumatología en Colombia. Finalmente, al Dr. Brahim Alejandro Ramírez y a la Dra. Ángela Sofía Martínez por su ayuda con la adecuación de la versión final del manuscrito.

Conflictos de interés: ninguno de los autores reporta conflicto de interés.

Financiamiento: este artículo no recibió ningún tipo de financiamiento por parte de alguna entidad o persona.

Declaraciones: este artículo no ha sido presentado bajo ningún tipo de modalidad en otra revista, ni ha sido parte de alguna tesis o proyecto de publicación.

Referencias

1. Moutsopoulos HM. Autoimmune rheumatic diseases: one or many diseases? *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100129.
2. Li DP, Han YX, He YS, Wen Y, Liu YC, Fu ZY, et al. A global assessment of incidence trends of autoimmune diseases from 1990 to 2019 and predicted changes to 2040. *Autoimmun Rev*. 2023;22(10):103407.
3. Cao F, Liu YC, Ni QY, Chen Y, Wan CH, Liu SY, et al. Temporal trends in the prevalence of autoimmune diseases from 1990 to 2019. *Autoimmun Rev*. 2023;22(8):103359.
4. Zhang D, Hua W, Sun F, Wen C, Cheong LY, Xie R, et al. The changes in global burden of autoimmune diseases two years after the COVID-19 pandemic: a trend analysis based on the Global Burden of Disease Study 2021. *J Transl Autoimmun*. 2025;10:100289.
5. Londoño J, Peláez Ballestas I, Cuervo F, Angarita I, Giraldo R, Rueda JC, et al. Prevalencia de la enfermedad reumática en Colombia, según estrategia COPCORD-Asociación Colombiana de Reumatología. Estudio de prevalencia de enfermedad reumática en población colombiana mayor de 18 años. *Rev Colomb Reumatol*. 2018;25(4):245-56.
6. Niehrs C. Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators. *Oncogene*. 2006;25(57):7469-81.
7. Hu L, Chen W, Qian A, Li YP. Wnt/ β -catenin signaling components and mechanisms in bone formation, homeostasis, and disease. *Bone Res*. 2024;12(1):39.
8. Yan Q, Wu X, Chen C, Diao R, Lai Y, Huang J, et al. Developmental expression and function of DKKL1/Dkk1 in humans and mice. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10(1):51.
9. Liu J, Xiao Q, Xiao J, Niu C, Li Y, Zhang X, et al. Wnt/ β -catenin signalling: function, biological mechanisms, and therapeutic opportunities. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):3.
10. Mao B, Niehrs C. Kremen2 modulates Dickkopf2 activity during Wnt/IRP6 signaling. *Gene*. 2003;302(1):179-83.
11. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments. *Nat Med*. 2013;19(2):179-92.
12. Mourtada J, Thibaudeau C, Wasyluk B, Jung AC. The multifaceted role of human Dickkopf-3 (DKK-3) in development, immune modulation and cancer. *Cells*. 2023;13(1):75.
13. Chu HY, Chen Z, Wang L, Zhang ZK, Tan X, Liu S, et al. Dickkopf-1: A promising target for cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2021;12:658097.
14. Guo W, Qu Y, Yu Y, Li X, Liang Z, Wang Z, et al. DKK2 promotes the progression of oral squamous cell carcinoma through the PI3K/AKT signaling pathway. *Aging*. 2024;16(10):9204-15.
15. Shao YC, Nie XC, Song GQ, Wei Y, Xia P, Xu XY. Prognostic value of DKK2 from the Dickkopf family in human breast cancer. *Int J Oncol*. 2018;53(6):2555-2565.
16. Li X, Shan J, Chang W, Kim I, Bao J, Lee HJ, et al. Chemical and genetic evidence for the involvement of Wnt antagonist Dickkopf2 in regulation of glucose metabolism. *Proc Natl Acad Sci*. 2012;109(28):11402-7.
17. He S, Shen J, Hu N, Xu X, Li J. DKK4 enhances resistance to chemotherapeutics 5-Fu and YN968D1 in colorectal cancer cells. *Oncol Lett*. 2017;13(2):587-92.
18. Cai X, Yao Z, Li L, Huang J. Role of DKK4 in tumorigenesis and tumor progression. *Int J Biol Sci*. 2018;14(6):616-21.
19. DiGregorio H, Avenatti E, Gullapelli R, Williams K, Hajj EE, Foster C, et al. Burden of atherosclerotic disease risk factors in patients with and without rheumatologic disease: a retrospective cohort study. *Am J Cardiol*. 2024;230:37-40.
20. Hong J, Maron DJ, Shirai T, Weyand CM. Accelerated atherosclerosis in patients with chronic inflammatory rheumatologic conditions. *Int J Clin Rheumatol*. 2015;10(5):365-81.

21. Baetta R, Banfi C. Dkk (Dickkopf) proteins: Emerging new players in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2019;39(7):1330-42.
22. Park MH, Sung EA, Sell M, Chae WJ. Dickkopf1: an immunomodulator in tissue injury, inflammation, and repair. *ImmunoHorizons.* 2021;5(11):898-908.
23. Kohn MJ, Kaneko KJ, DePamphilis ML. DkkL1 (Soggy), a Dickkopf family member, localizes to the acrosome during mammalian spermatogenesis. *Mol Reprod Dev.* 2005;71(4):516-22.
24. Ohnmacht C, Park JH, Cording S, Wing JB, Atarashi K, Obata Y, et al. The microbiota regulates type 2 immunity through RORγt+ T cells. *Science.* 2015;349(6251):989-93.
25. Park MH, Shin JH, Bothwell AL, Chae WJ. Dickkopf proteins in pathological inflammatory diseases. *J Leukoc Biol.* 2022;111(4):893-901.
26. Yeoh N, Burton JP, Suppiah P, Reid G, Stebbings S. The role of the microbiome in rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(3):314.
27. Jaschke N, Hofbauer LC, Göbel A, Rachner TD. Evolving functions of Dickkopf-1 in cancer and immunity. *Cancer Lett.* 2020;482:1-7.
28. Di Matteo A, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis. *The Lancet.* 2023;402(10416):2019-33.
29. Choe JY, Hun Kim J, Park KY, Choi CH, Kim SK. Activation of dickkopf-1 and focal adhesion kinase pathway by tumour necrosis factor α induces enhanced migration of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2016;55(5):928-38.
30. Tao SS, Cao F, Sam NB, Li HM, Feng YT, Ni J, et al. Dickkopf-1 as a promising therapeutic target for autoimmune diseases. *Clin Immunol.* 2022;245:109156.
31. Zheng L, Hu F, Bian W, Li Y, Zhang L, Shi L, et al. Dickkopf-1 perpetuated synovial fibroblast activation and synovial angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2021;40(10):4279-88.
32. Gupta N, Kanwar N, Arora A, Khatri K, Kanwal A. The interplay of rheumatoid arthritis and osteoporosis: exploring the pathogenesis and pharmacological approaches. *Clin Rheumatol.* 2024;43(5):1421-33.
33. Cardona-Rincón AD, Acevedo-Godoy MA, Bello-Gualtero JM, Valle-Oñate R, Chalem-Choueka P, Perdomo SJ, et al. Association of Dickkopf-1 polymorphisms with radiological damage and periodontal disease in patients with early rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *J Clin Rheumatol.* 2020;26(7SSuppl2):S187-S194. doi: 10.1097/RHU.0000000000001391.
34. Seror R, Boudaoud S, Pavy S, Nocturne G, Schaefferbeke T, Saraux A, et al. Increased Dickkopf-1 in recent-onset rheumatoid arthritis is a new biomarker of structural severity. Data from the ESPOIR cohort. *Sci Rep.* 2016;6(1):18421.
35. Wang Q, Liu Y, Wu J, Chen S, Hu T, Liu Y, et al. Potential significance of changes in serum levels of IL-17, TNF-α and DKK-1 in the progression of the rheumatoid arthritis. *Autoimmunity.* 2023;56(1):2276068.
36. Ali DA, Esmail DM, Mohammed HA, Yonis RL, El-Sharaby RM. Serum Dickkopf-1 as a potential prognostic marker in patients with rheumatoid arthritis. *Egypt Rheumatol Rehabil.* 2021;48(1):42.
37. Ruaro B, Casabella A, Paolino S, Pizzorni C, Ghio M, Seriolo C, et al. Dickkopf-1 (Dkk-1) serum levels in systemic sclerosis and rheumatoid arthritis patients: correlation with the Trabecular Bone Score (TBS). *Clin Rheumatol.* 2018;37(11):3057-62.
38. Cardona-Rincón AD, Bello-Gualtero JM, Munevar-Niño JC, Romero-Sánchez C, Valle-Oñate RR. Proteína Dickkopf 1 y deterioro osteoarticular en artritis reumatoide: revisión sistemática. *Rev Colomb Reumatol.* 2019;26(1):48-57.
39. Çubuk C, Lau R, Cutillas P, Rajeeve V, John CR, Surace AEA, et al. Phosphoproteomic profiling of early rheumatoid arthritis synovium reveals active signalling pathways and differentiates inflammatory pathotypes. *Arthritis Res Ther.* 2024;26(1):120.
40. Crow MK. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(8):999-1014.

41. Abdelazeem ME, Abdelhaleem MI, Mohamed RA, Abdelaleem EA. The role of Dickkopf-1 as a biomarker in systemic lupus erythematosus and active lupus nephritis. *Egypt Rheumatol Rehabil.* 2021;48(1):15.
42. Wang X dong, Huang X fang, Yan Q ran, Bao C de. Aberrant activation of the WNT/ β -catenin signaling pathway in lupus nephritis. *PLoS ONE.* 2014;9(1):e84852.
43. Sciascia S, Barinotti A, Radin M, Cecchi I, Menegatti E, Terzolo E, et al. Dickkopf homolog 3 (DKK3) as a prognostic marker in lupus nephritis: a prospective monocentric experience. *J Clin Med.* 2022;11(11):2977.
44. Henderson J, Pryzborski S, Stratton R, O'Reilly S. Wnt antagonist DKK-1 levels in systemic sclerosis are lower in skin but not in blood and are regulated by microRNA33a-3p. *Exp Dermatol.* 2021;30(1):162-8.
45. Koçak A, Harmancı D, Güner Akdoğan G, Birlik M. Relationship of Wnt pathway activity and organ involvement in scleroderma types. *Int J Rheum Dis.* 2020;23(11):1558-67.
46. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017;390(10103):1685-1699.
47. Jerjen R, Nikpour M, Krieg T, Denton CP, Saracino AM. Systemic sclerosis in adults. Part I: Clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(5):937-54.
48. Wei J, Bhattacharyya S, Tourtellotte WG, Varga J. Fibrosis in systemic sclerosis: emerging concepts and implications for targeted therapy. *Autoimmun Rev.* 2011;10(5):267-75.
49. Akhmetshina A, Palumbo K, Dees C, Bergmann C, Venalis P, Zerr P, et al. Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF- β -mediated fibrosis. *Nat Commun.* 2012;3(1):735.
50. Liu S, Chen S, Zeng J. TGF- β signaling: A complex role in tumorigenesis (Review). *Mol Med Rep.* 2018;17(1):699-704.
51. Liu T, De Los Santos FG, Phan SH. The bleomycin model of pulmonary fibrosis. *Methods Mol Biol.* 2017;1627:27-42.
52. Dees C, Schlottmann I, Funke R, Distler A, Palumbo-Zerr K, Zerr P, et al. The Wnt antagonists DKK1 and SFRP1 are downregulated by promoter hypermethylation in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(6):1232-9.
53. Wu M, Chen M, Ma Y, Yang J, Han R, Yuan Y, et al. Dickkopf-1 in ankylosing spondylitis: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2018;481:177-83.
54. Fang X, Chen C, Wang ZX, Zhao Y, Jiang LQ, Fang Y, et al. Serum DKK-1 level in ankylosing spondylitis: insights from meta-analysis and Mendelian randomization. *Front Immunol.* 2023;14:1193357.
55. Ramiro S, Nikiphorou E, Sepriano A, et al. ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2023;82:19-34.
56. Yermenko N, Zwerina K, Rigter G, Pots D, Fonseca JE, Zwerina J, et al. Brief report: tumor necrosis factor and interleukin-6 differentially regulate Dkk-1 in the inflamed arthritic joint. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(8):2071-5.
57. Zhang L, Ouyang H, Xie Z, Liang ZH, Wu XW. Serum DKK-1 level in the development of ankylosing spondylitis and rheumatic arthritis: a meta-analysis. *Exp Mol Med.* 2016;48(4):e228-e228.
58. Daoussis D, Liossis SNC, Solomou EE, Tsanaktis A, Bounia K, Karampetsou M, et al. Evidence that Dkk-1 is dysfunctional in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):150-8.
59. Ye L, Jin Y, Huang H, Ding F, Xu X, Liu C, et al. The plasma levels of Dickkopf-1 elevated in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatr Res.* 2023;94(4):1349-54.
60. Martini A, Ravelli A, Avcin T, Beresford MW, Burgos-Vargas R, Cuttica R, et al. Toward new classification criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis: first steps, ediatric Rheumatology International Trials Organization International Consensus. *J Rheumatol.* 2019;46(2):190-7.

61. Chen K, Zeng H, Togizbayev G, Martini A, Zeng H. New classification criteria for juvenile idiopathic arthritis. *Int J Rheum Dis.* 2023;26(10):1889-92.
62. hae W, Park J, Henegariu O, Yilmaz S, Hao L, Bothwell ALM. Membrane-bound Dickkopf-1 in Foxp3⁺ regulatory T cells suppresses T-cell-mediated autoimmune colitis. *Immunology.* 2017;152(2):265-75.
63. Surmiak M, Kosalka-Węgiel J, Polański S, Sanak M. Endothelial cells response to neutrophil-derived extracellular vesicles miRNAs in anti-PR3 positive vasculitis. *Clin Exp Immunol.* 2021;204(2):267-82.
64. Qasim A, Patel JB. Vasculitis asociada a ANCA. *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554372/>.
65. Yoon T, Ha JW, Park YB, Lee SW. Serum Wnt3A levels are significantly associated with cross-sectional vasculitis activity and end-stage kidney disease during follow-up of patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol.* 2025;43(4):674-82.
66. Vrzić Petronijević S, Vilotić A, Bojić-Trbojević Ž, Kostić S, Petronijević M, Vićovac L, et al. Trophoblast cell function in the Antiphospholipid Syndrome. *Biomedicines.* 2023;11(10):2681.
67. Sammaritano LR. Antiphospholipid syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2020;34(1):101463.
68. Bao SH, Shuai W, Tong J, Wang L, Chen P, Duan T. Increased Dickkopf-1 expression in patients with unexplained recurrent spontaneous miscarriage. *Clin Exp Immunol.* 2013;172(3):437-43.
69. Jafari S, Motedayyen H, Javadi P, Jamali K, Moradi Hasan-Abad A, Atapour A, et al. The roles of lncRNAs and miRNAs in pancreatic cancer: a focus on cancer development and progression and their roles as potential biomarkers. *Front Oncol.* 2024;14:1355064.
70. Wahba MAWA, El-Gazzar NM, Elsharaby RM, Tabra SA. DKK-1 in psoriatic arthritis: Correlation with disease activity and enthesopathy. *Reumatol Clin.* 2024;20(1):14-9.
71. Riitano G, Spinelli F, Manganelli V, Caissutti D, Capozzi A, Garufi C, et al. Wnt signaling as a translational target in rheumatoid and psoriatic arthritis. *J Transl Med.* 2025;23(1):158.
72. Karataş A, Ömercikoğlu Z, Öz B, Dağlı AF, Çatak O, Erman F, et al. Wnt signaling pathway activities may be altered in primary Sjogren's syndrome. *Turk J Med Sci.* 2021;51(4):2015-22.
73. Kerschman-Schindl K, Gruther W, Föger-Samwald U, Bangert C, Kudlacek S, Pietschmann P. Myostatin and markers of bone metabolism in dermatomyositis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021;22:150.

Fecha de recepción: 17 de octubre de 2025

Aceptado para publicación: 20 de febrero de 2026

Correspondencia:

Óscar Julian Velasco Lancheros

Correo electrónico: ovelasco@unal.edu.co,
oscarj.velasco@urosario.edu.co

Irene Barrios Navas

Correo electrónico: irene.barrios@urosario.edu.co

Bogotá, D.C., Colombia