

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Niveles séricos de metaloproteinasa-3 de matriz extracelular en pacientes con lupus eritematoso sistémico: comparación con marcadores tradicionales

*Serum levels of extracellular matrix metalloproteinase-3 in patients with systemic lupus erythematosus: comparison with traditional markers.*

Ramos, Silvia Graciela<sup>1\*</sup>; Ingenito, Fernanda Beatriz<sup>1</sup>; Lessa, Carmen Flora<sup>1</sup>; Carballo, Orlando Gabriel<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de inmunología. Unidad de Inmunología e Histocompatibilidad. Hospital Carlos G. Durand. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

\*Contacto: Ramos, Silvia Graciela. Laboratorio de inmunología. Unidad de Inmunología e Histocompatibilidad. Hospital Carlos G. Durand. Juan B. Ambrosetti 920, C.P. 1406, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; sgramos58@hotmail.com

**Resumen** Introducción: El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que presenta diversas manifestaciones clínicas. Existe un interés creciente en la exploración de nuevos biomarcadores para utilizarlos como indicadores de actividad de la enfermedad y/o predecir los brotes de la enfermedad. Las investigaciones sobre metaloproteinasas en LES no son consistentes y a veces se contradicen. Objetivos: El objetivo de este estudio fue evaluar el nivel sérico de metaloproteinasa-3 (MMP-3) en pacientes con LES y su relación con la actividad clínica de la enfermedad y otros biomarcadores de actividad utilizados en la práctica diaria. Materiales y Métodos: Se estudiaron 47 pacientes con LES. La actividad de la enfermedad individual se cuantificó utilizando la puntuación del índice de actividad de la enfermedad (SLEDAI). Se incluyeron veinticinco voluntarios sanos como controles. Resultados: Los niveles séricos de MMP-3 en los pacientes con LES fueron significativamente más altos que los de los controles ( $120 \pm 75$  ng/ml frente a  $13,5 \pm 6,5$  ng/ml p 0,001); con una correlación positiva ( $R = 0,778$ ) entre los niveles séricos de la MMP-3 y la puntuación SLEDAI y CIC-C3b ( $R = 0,486$ ). Conclusiones: La correlación entre los niveles séricos de MMP-3 y la actividad de la enfermedad en pacientes con LES sugieren que las MMP-3 pueden estar involucrada en el proceso inflamatorio del LES.

**Palabras clave:** MMP-3, LES, biomarcadores, enfermedad autoinmune.

**Abstract** Introduction: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disease, which exhibits various clinical manifestations. There is growing interest in the exploration of new biomarkers for use as surrogate markers of disease activity and/or to predict flares of the disease. Research on metalloproteinases in SLE is inconsistent and sometimes contradictory. Objectives: The aim of this study was to define the serum level of metalloproteinase-3 (MMP-3) in patients with SLE and its relationship with the clinical activity of the disease and other biomarkers of activity used in daily practice. Materials and methods: Forty-seven SLE patients were recruited. Individual disease activity was quantified using the Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI). Twenty-five healthy volunteers were included as controls. Results: The serum levels of MMP-3 in the patients with SLE were significantly higher than those of the controls ( $120 \pm 75$  ng/ml vs  $13.5 \pm 6.5$  ng/ml p 0.001), with a positive correlation ( $R = 0.778$ ) between serum levels of MMP-3 and the SLEDAI and CIC-C3b ( $R = 0.486$ ). Conclusions: The correlation between serum MMP-3 levels and disease activity in SLE patients suggests that MMP-3 may be involved in the inflammatory process of SLE.

**Key words:** MMP-3, SLE, biomarkers, autoimmune disease.

## Introducción.

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta a múltiples órganos. Una interacción compleja de la genética, el medio ambiente y las hormonas conduce a la desregulación inmunológica y la ruptura de la tolerancia a los autoantígenos, lo que resulta en la producción de autoanticuerpos, inflamación y destrucción de los tejidos<sup>1</sup>. Aunque la etiología del LES no se comprende completamente, se conoce que la producción de un amplio espectro de autoanticuerpos contra antígenos nucleares, citoplasmáticos y de superficie celular, y diferentes alteraciones de las funciones de las células B y T contribuyen con su patogénesis.<sup>1,2</sup> Se demostró que las citocinas proinflamatorias, especialmente TNF- $\alpha$  e IL-1, desempeñan un papel importante en la patogenia del LES, tanto en la enfermedad humana<sup>3</sup> como en modelos murinos.<sup>4-6</sup> Estas citocinas inducen directamente la producción de metaloproteinasas de matriz (MMP) en varios tipos de células, incluidos los fibroblastos sinoviales reumatoides<sup>7</sup> y los monocitos.<sup>8</sup> En consecuencia, las MMP también podrían desempeñar un papel en la patogenia del LES.

Las MMP comprenden múltiples proteasas dependientes de zinc con una amplia gama de interacciones con componentes de la matriz extracelular (MEC), citocinas, receptores y factores de motilidad celular.<sup>9</sup> Se han identificado muchas MMP humanas. Sobre la base de su función y estructura, se pueden subdividir en cinco grupos: (a) estromelinas-1 y estromelinas-2 (MMP-3 y MMP-10); (b) gelatinasas A y B (MMP-2 y MMP-9); (c) colagenasas (MMP-1, MMP-8 y MMP-13); (d) MMP "clásicas" que comprenden un subgrupo heterogéneo que contiene matrilisina (MMP-7), enamelisina (MMP-20), metaloelastasa de macrófagos (MMP-12 y MMP-19); y (e) MMP de tipo membrana y estromelina-3, MMP-11.<sup>10</sup>

MMP-3 degrada varias proteínas de la MEC, incluida la fibronectina; elastina; laminina; colágenos de los tipos III, IV, IX y X; y proteoglicanos de cartílago [10]. MMP-3 también participa en la activación de otras numerosas MMP, incluidas MMP-1, MMP-7 y MMP-9. Por tanto, MMP-3 se considera un activador de MMP ascendente.<sup>11</sup>

Las MMP se sintetizan como precursores latentes de tipo zimógeno y se convierten posteriormente en una forma activa.<sup>12-14</sup> La participación de las MMP en enfermedades autoinmunes se demostró en la esclerosis múltiple<sup>15</sup>, la encefalomiелitis autoinmune experimental<sup>16</sup>, la artritis

reumatoide<sup>17</sup>, el síndrome de Guillain-Barré<sup>18</sup>, el penfigoide ampolloso experimental<sup>19</sup> y la neuritis autoinmune experimental.<sup>20</sup> En pacientes con nefritis lúpica, se informó que los niveles plasmáticos de MMP-3<sup>21,22</sup> eran significativamente más altos que los de los controles sanos.

Se ha discutido si los marcadores biológicos serológicos tradicionales, como los niveles de complemento y los anticuerpos anti-dsDNA, son buenos predictores de brotes inminentes de la enfermedad o indicadores confiables de la actividad de la enfermedad, especialmente para la enfermedad renal. La falta de biomarcadores completamente útiles para el LES impide la evaluación de la respuesta al tratamiento y dificulta la evaluación de la actividad de la enfermedad.

En consecuencia, existe un interés creciente en la exploración de nuevos biomarcadores con el objeto de evaluar la actividad y/o para predecir los brotes de la enfermedad.<sup>23</sup> La detección temprana del daño renal puede mejorar el resultado clínico y disminuir el riesgo de enfermedad renal en etapa terminal.<sup>24</sup> Por lo tanto, un biomarcador no invasivo, reproducible y fácilmente disponible para predecir el inicio de la nefritis y evaluar la actividad y la respuesta al tratamiento sería útil para un manejo efectivo.<sup>25</sup>

Las investigaciones sobre MMP en LES no son consistentes y a veces se contradicen. Hay estudios limitados sobre MMP-3 en pacientes con LES. El objetivo de este estudio fue evaluar el nivel sérico de MMP-3 en pacientes con LES y su relación con la actividad clínica de la enfermedad y otros biomarcadores de actividad utilizados en la práctica diaria.

## Materiales y Métodos

Este estudio se realizó de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki (2013) y fue aprobado por el Comité de Ética de la institución. Los detalles del estudio se explicaron a todos los pacientes y controles y cada participante firmó el consentimiento por escrito antes del comienzo del estudio.

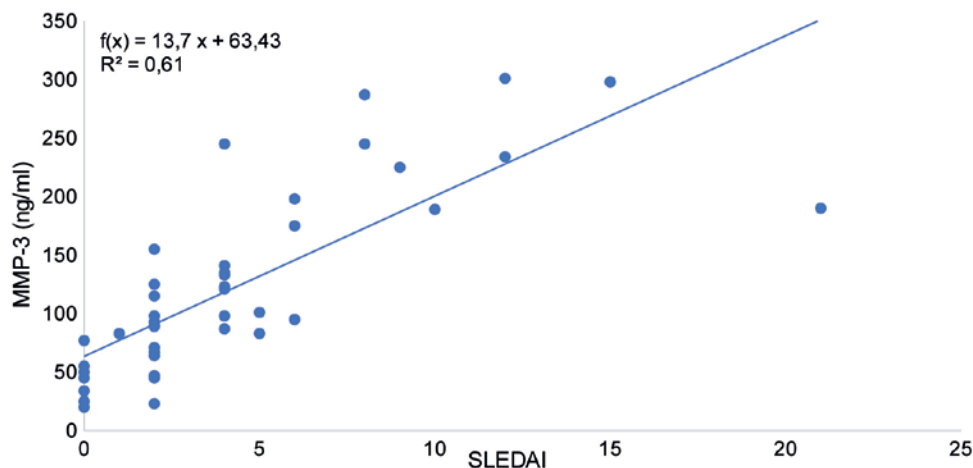
Los pacientes fueron evaluados mediante una historia clínica completa, un examen clínico minucioso e investigaciones de laboratorio de rutina, incluido el perfil inmunológico, además de la evaluación de MMP-3 en suero.

Se obtuvieron muestras de suero a partir de 5 ml de sangre total y se almacenaron a -80 °C hasta el momento de la prueba. Las concentraciones séricas de MMP-3 [ng/ml] se determinaron mediante determinación inmunoenzimática directa de MMP-3 (metaloproteinasa de matriz-3) en suero

**Tabla I.** Comparación de pacientes con lupus eritematoso sistémico y controles con respecto a la concentración de metaloproteinasa 3 de la matriz sérica.

	Pacientes LES (n=47) Media $\pm$ SD (ng/ml)	Controles (n=25) Media $\pm$ SD (ng/ml)	p
MMP-3	120 $\pm$ 75	13,5 $\pm$ 6,5	p<0,001

► El valor de p se considera significativo si <0,05.

**Figura 1.** Regresión lineal entre MMP-3 y SLEDAI en pacientes con LES (N=47).

o plasma humanos (ELISA; *DiaMetra, Italia*).

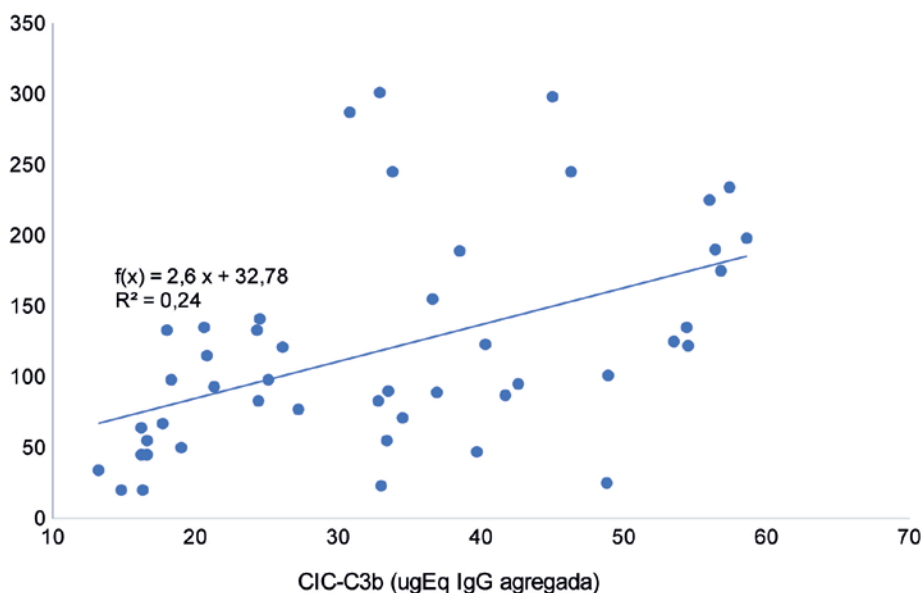
Se estudiaron los siguientes biomarcadores tradicionales para evaluar la correlación con MMP3: anticuerpos anti-DNA de doble cadena [anti-dsDNA] por el método de inmunofluorescencia indirecta (IFI), utilizando como sustrato *Crithidia luciliae* (*Biosystems SA*), anticuerpos anti-dsDNA de alta avidéz [*INOVA Diagnostics, QUANTA Lite® HA dsDNA*], C3: componente 3 del complemento por inmunoturbidimetría [*SPAPLUS Binding Site*], C4: componente 4 del complemento por inmunoturbidimetría [*SPAPLUS The Binding Site*],

Anti-C1q: anticuerpos anti-componente 1 q del complemento por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas [*INOVA Diagnostics, QUANTA Lite® anti-C1q*], C1q RID: componente del complemento 1 q por inmunodifusión radial [*The Binding Site*], ELISA CIC-C1q: Inmunocomplejos circulantes-componente del complemento 1 q mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas [*DiaMetra, Italia*], ELISA CIC-C3b: Inmunocomplejos circulantes-componente del complemento 3 b por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas [*DiaMetra, Italia*].

**Tabla II.** Correlación entre MMP-3 en suero y diferentes biomarcadores en pacientes con LES (n = 47).

	MMP-3	P
SLEDAI	R= 0,778	<b>p&lt;0,001</b>
a-dsDNA IFI	R= 0,178	p>0,05
a-dsDNA HA ELISA	R= 0,382	p>0,05
a-dsDNA ELISA	R= 0,426	p>0,05
a-Nucleosome ELISA	R= 0,436	p>0,05
C3	R= -0,195	p>0,05
C4	R= 0,268	p>0,05
Anti-C1q ELISA	R= 0,238	p>0,05
C1q RID	R= -0,1412	p>0,05
CIC-C1q ELISA	R= 0,185	p>0,05
CIC-C3b ELISA	R= 0,485	<b>p&lt;0,05</b>

► El valor de p se considera significativo si <0,05. a-dsDNA IFI, anti-DNA de doble cadena por inmunofluorescencia indirecta; HA ELISA, alta avidéz ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas; C3 y C4, complemento 3 y 4 por inmunoturbidimetría; Anti-C1q ELISA, anti-complemento 1 q por enzima inmunoabsorbente ensayo; C1q RID, complemento 1 q por inmunodifusión radial; CIC-C1q ELISA, complejos inmunes circulantes-complemento 1 q por enzima inmunoabsorbente ensayo; CIC-C3b por ELISA, complejos inmunes circulantes-complemento 3 b por enzima inmunoabsorbente ensayo.

**Figura 2.** Regresión lineal entre MMP-3 y CIC-C3b en pacientes con LES (N = 47).

### Análisis estadístico

Los datos se registraron y resumieron utilizando la media y la desviación estándar. Las correlaciones entre variables cuantitativas se realizaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Los valores de  $p$  inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

### Resultados

Se estudiaron un total de 47 pacientes con LES [44 mujeres, tres hombres; edad media  $36,3 \pm 9,3$  años] diagnosticados según los criterios revisados para LES<sup>26</sup> de la *American College of Rheumatology* (ACR). La actividad de la enfermedad individual se cuantificó mediante la puntuación del índice de actividad de la enfermedad del LES (SLEDAI).<sup>27</sup> Se incluyeron como controles veinticinco voluntarios sanos [20 mujeres, cinco hombres; edad media  $35,1 \pm 10,2$  años].

Los niveles séricos de MMP-3 en los pacientes con LES fueron significativamente más altos que los valores de los controles normales [Tabla I].

MMP-3 en suero presentó una concordancia significativa con SLEDAI ( $R^2 = 0,6059$ ) [Figura 1], así como con CIC-C3b ( $R^2 = 0,2362$ ) [Figura 2], pero no se detectó correlación con los otros biomarcadores tradicionales estudiados [Tabla II].

### Discusión

Los resultados de sobreexpresión de MMP-3 en los pacientes con LES estudiados en nuestra institución coinciden con algunos estudios previos.<sup>22,23,25,28-30</sup> Estos resultados podrían llamar la atención sobre el posible papel de MMP-3 en la patogénesis del LES y su posible uso como marcador de la actividad de la enfermedad. En otro estudio, se encontraron niveles elevados de MMP-3 en suero en pa-

cientes con LES, pero los autores no pudieron correlacionar este hallazgo con el SLEDAI.<sup>22</sup>

En los pacientes con LES de nuestra cohorte, el nivel de MMP-3 en suero se correlacionó positivamente con la actividad de la enfermedad evaluada por la puntuación SLEDAI. Esto está en concordancia con los datos obtenidos por otros autores.<sup>25,27</sup> Esta similitud, entre diferentes estudios, refuerza la validez del uso de MMP-3 sérico como marcador de actividad en pacientes con LES.

El estudio también demostró una correlación positiva entre MMP-3 y CIC-C3b. Estos resultados concuerdan con los obtenidos por un grupo de investigadores<sup>31,32</sup>, que demuestran que los CIC detectados por el ensayo de unión a C3b se correlacionó de manera muy significativa ( $p < 0,001$ ) con la actividad de la enfermedad, así como con algunos parámetros bioquímicos como anticuerpos anti-dsDNA, CH50 y C3.

En nuestra cohorte no obtuvimos una correlación significativa entre la MMP-3 y los parámetros de laboratorio a-dsDNA IFI, a-dsDNA HA, a-dsDNA ELISA, a-Nucleosoma, C3, C4, Anti-C1q, C1q, CIC-C1q. Esto fue consistente con un estudio que no encontró una correlación significativa entre el nivel de MMP-3 y anti-dsDNA, C3 y C4.<sup>25</sup> Sin embargo, dos estudios realizados posteriormente<sup>27,28</sup> informaron que la MMP-3 sérica se correlacionó negativamente con el nivel de C3.

Las señales extracelulares, incluidas las citocinas, los factores de crecimiento y el contacto directo entre células, pueden estimular de forma transitoria la síntesis de MMP.<sup>29</sup> MMP-3 puede degradar muchos componentes de la matriz extracelular y activar otros pro-MMP, incluidos pro-MMP-1 y pro-MMP-9. La degradación de la matriz de la pared vascular puede estar involucrada en la patogenia del LES produciendo vasculitis, nefropatía y lupus neuropsiquiátrico.

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, se evaluó un número reducido de pacientes, por lo que se necesitan más estudios con un tamaño de muestra mayor para confirmar estos resultados preliminares, por lo que estos resultados deben interpretarse con precaución. Aunque la correlación de la MMP-3 y la actividad del lupus requiere una verificación adicional, todavía es tentador especular que la MMP-3 elevada en el diagnóstico inicial de LES puede requerir un seguimiento más cercano.

Nuestro conocimiento sobre el papel que juegan las MMP en el contexto de la nefritis lúpica sigue siendo escaso y no concluyente. Se están realizando estudios en cepas murinas propensas a lupus y se espera que arrojen luz sobre esto. La evidencia de que las MMP podrían estar involucradas en la regulación de la apoptosis proporciona una razón más para examinar más de cerca cuál es la actividad de las MMP, se cree que las alteraciones en la eliminación de material apoptótico se encuentran entre los elementos centrales en el desarrollo del lupus.<sup>33,34</sup> Además, al formar parte de la respuesta mediada por los receptores de tipo Toll a señales de peligro como los *detritus* necróticos de cromatina, el aumento de la actividad de las MMP podría ser un factor importante para iniciar las manifestaciones de daño en órganos terminales por una respuesta autoinmune.

La identificación de las vías de señalización que participan en la inducción de las alteraciones observadas en la expresión de MMP podría contribuir a la comprensión del inicio del daño renal en la nefritis lúpica. Con suerte, esto podría allanar el camino hacia estrategias terapéuticas dirigidas a prevenir el desarrollo de glomerulonefritis e insuficiencia renal en pacientes con lupus.

En resumen, a pesar de la correlación entre los niveles séricos de MMP-3 y la actividad de la enfermedad, los niveles más altos de MMP-3 en pacientes con LES sugieren que la MMP-3 podría estar involucrada en el proceso inflamatorio del LES y por lo tanto podría ser en el futuro un biomarcador promisorio de LES.

## Referencias bibliográficas

- Wallace DJ, Hahn BH. eds. Dubois' lupus erythematosus. Philadelphia: Williams and Wilkins, 1993:69-76.
- Winchester RJ. Systemic lupus erythematosus pathogenesis. In: Koopman WJ. eds. Arthritis and Allied Conditions. Birmingham Alabama: William and Wilkins, 1996: 1361-91.
- Dean GS, Tyrrell-Price J, Crawley E et al. Cytokines and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:243-51.
- Segal R, Bermas BL, Dayan M et al. Kinetics of cytokine production in experimental systemic lupus erythematosus: involvement of T helper cell 1/T helper cell 2-type cytokines in disease. *J Immunol* 1997; 158:3009-16.
- Theofilopoulos AN, Lawson BR. Tumor necrosis factor and other cytokines in murine lupus. *Ann Rheum Dis* 1999; 58 (Suppl.):149-55.
- Eilat E, Dayan M, Zinger H et al. The mechanism by which a peptide based on the complementarity determining region-1 of a pathogenic anti-DNA autoantibody ameliorates experimental SLE. *Proc Natl Acad Sci* 2001; 98:1148-53.
- MacNaul KL, Chartrain N, Lark M, Tocci MJ, Hutchinson NI. Discoordinate expression of stromelysin, collagenase, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in rheumatoid synovial fibroblasts. Synergistic effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor-alpha on stromelysin expression. *J Biol Chem* 1990; 265(28):P17238-45.
- Zhang Y, McCluskey K, Fujii K, Wahl LM. Differential regulation of monocyte matrix metalloproteinase and TIMP-1 production by TNF- $\alpha$ , granulocyte-macrophage CSF, and IL-1b through prostaglandin-dependent and -independent mechanisms. *J Immunol* 1998; 161(6): 3071-6.
- Fredrik R, Geir H, Nils E. Gilhus: serum levels of matrix metalloproteinases: implications in clinical neurology. *Eur Neurol* 2012; 67:121-28
- Malemud CJ. Matrix metalloproteinases and synovial joint pathology. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2017; 148:305-325.
- DeLeon-Pennell KY, Meschiarì CA, Lindsey ML. Matrix metalloproteinases in myocardial infarction and heart failure. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2017; 147:75-100
- Shingleton WD, Hodges DJ, Brick P, Cawston TE. Collagenases: A key enzyme in collagen turnover. *Biochem. Cell. Biol.* 1996; 74, 759-775.
- Goetzl EJ, Banda MJ, Leppert D. Matrix metalloproteinases in immunity. *J Immunol.* 1996;156, 1-4.
- Massova I, Kotra LP, Fridman R, Mobashery S. Matrix metalloproteinases: structures, evolution and diversification. *FASEB. J.* 1998;12,1075-1095.
- Ozenci V, Rinaldi L, Teleshova N, Matusевич D, Kivisak P, Kouwenhoven M et al. Metalloproteinases and their tissue inhibitors in multiple sclerosis. *J. Autoimmun.* 1999; 12(4), 297-303.
- Gijbels K, Galardy RE, Steinman L. Reversal of experimental autoimmune encephalomyelitis with a hydroxamate inhibitor of matrix metalloproteinases. *J. Clin. Invest.* 1994; 94(6), 2177-2189.
- Keyszer G, Lambiri I, Nagel R, Keysser C, Keysser M, Gromnica-Ihle E et al. Circulating levels of matrix metalloproteinases MMP-3 and MMP-1, tissue inhibitor of metalloproteinases 1 [TIMP-1], and MMP-1/TIMP-1 complex in rheumatic disease. Correlation with clinical activity of rheumatoid arthritis versus other surrogate markers. *J. Rheumatol.* 1999;26, 251-258.
- Creange A, Sharshar T, Planchenault T, Christov C, Poron F, Raphael JC et al. Matrix metalloproteinase-9 is increased and correlates with severity in Guillain-Barre syndrome. *Neurology* 1999; 53:1683-1691.
- Liu Z, Shipley JM, Vu TH, Zhou X, Diaz LA, Werb Z et al. Gelatinase B-deficient mice are resistant to experimental bullous Pemphigoid. *J. Exp. Med.* 1998;188, 475-482.
- Hughes PM, Wells GMA, Clements JM, Gearing AJ, Redford EJ, Davies M et al. Matrix metalloproteinase expression during experimental neuritis. *Brain* 1998;121, 481-494.
- Ichikawa, Y., Yamada, C., Horiki, T., Hoshina, Y., and Uchiyama, M., Serum matrix metalloproteinase-3 and fibrin degradation product levels correlate with clinical disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 1998; 16, 533-540.
- Zucker S, Increased serum stromelysin-1 levels in systemic lupus erythematosus: Lack of correlation with disease activity. *J. Rheumatol.* 1999;26, 78-80.
- Závada J, Uher M, Svobodová R, Olejárová M, Hušáková M, Ciferská H et al. Serum tenascin-C discriminates patients with active SLE from inactive patients and healthy controls and predicts the need to escalate immunosuppressive therapy. *Arthritis Res Ther* 2015; 17:341.
- Fiehn C, Hajjar Y, Mueller K, Waldherr R, Ho AD, Andrassy K. Improved clinical outcome of lupus nephritis during the past decade: importance of early diagnosis and treatment. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(5):435-9.
- Kim KJ, Kim JY, Baek IW, Kim WU, and Cho CS. Elevated Serum Levels of Syndecan1 Are Associated with Renal Involvement in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol* 2015; 42 (2), 202-9.
- Aringer M et al. 2019 European League Against Rheumatism / American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78:1151-59 y *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71:1400-12.
- Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB, Caron D, Chang CH. Derivation of the SLEDAI. A Disease Activity Index for lupus patients. The Committee on Prognosis Studies in SLE. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 630-640.

28. Minowa K, Amano H, Nakano S, Ando S, Watanabe T, Nakiri Y, Amano E, Tokano Y, Morimoto S, Takasaki Y. Elevated serum level of circulating syndecan-1 (CD138) in active systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2011; 44:357-62.
29. Fajardo-Robledo NS, Díaz-Rizo V, Rocha-Muñoz A, Muñoz-Valle J, Gonzalez-Lopez L and Gamez-Nava J. Serum levels of syndecan-1 and organ involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(2): 831-2.
30. Baek IW, Kim KJ, Kim JY, Park SJ, Yoon C, Kim WU, Cho CS. Serum Level of Syndecan-1 Is Associated with Disease Activity in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64(10): 613
31. Sekita K, Doi T, Muso Eri T, Yoshida H, Kanatsu K, Hamashima Y. Correlation of C3b fixing circulating immune complexes with disease activity and clinical parameters in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. exp. Immunol.* 1984; 55, 487-494.
32. Mannello F, Tonti GA, Bagnara GP, Papa S. Role and function of matrix metalloproteinases in the differentiation and biological characterization of mesenchymal stem cells. *Stem Cells* 2006; 24:475-81.
33. Gaipl US, Voll RE, Sheriff A, Franz S, Kalden JR, Herrmann M: Impaired clearance of dying cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2005, 4: 189-194.
34. Lorenz HM, Herrmann M, Winkler T, Gaipl U, Kalden JR: Role of apoptosis in autoimmunity. *Apoptosis.* 2000, 5: 443-449.

#### **Declaración de financiación**

No se recibió financiación específica de ningún organismo del sector público, comercial o sin ánimo de lucro para llevar a cabo el trabajo descrito en este artículo.

#### **Conflictos de interés**

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.