

Página del residente

Revisión

## Fisiopatología del gen *AIRE* en la endocrinopatía múltiple autoinmune: una revisión de la literatura

María Alejandra Rueda Perea <sup>1</sup>, Cristina Isabel Coronado Silva <sup>1</sup>,  
Jorge Andrés Fernández Franco <sup>1</sup>, Juan Camilo Mendoza Díaz <sup>1</sup>, Carlos Arturo Reverend Lizcano <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

**Cómo citar:** Rueda Perea MA, Coronado Silva CI, Fernández Franco JA, Mendoza Díaz JC, Reverend Lizcano CA. Fisiopatología del gen *AIRE* en la endocrinopatía múltiple autoinmune: una revisión de la literatura. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(4):e877. <https://doi.org/10.53853/encr.11.4.877>

Recibido: 25/Enero/2024

Aceptado: 16/Noviembre/2024

Publicado: 26/Noviembre/2024

### Resumen

**Contexto:** los conceptos concernientes al área de genética y los aspectos moleculares de las condiciones patológicas, usualmente son poco conocidas y relegadas para profesionales de dichas áreas, sin embargo, es de suma importancia su conocimiento y comprensión, ya que permite el entendimiento de los procesos fisiopatológicos que explican una enfermedad.

**Objetivo:** realizar una revisión narrativa acerca del gen y la proteína *AIRE* (por sus siglas en inglés) y describir su implicación biológica en la endocrinopatía múltiple autoinmune.

Metodología: revisión de la literatura en las bases de datos de PubMed, Google Académico y literatura gris, utilizando los términos MeSH: "AIRE protein", "polyglandular syndrome type 1", "Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy" y por revisión de referencias bibliográficas en "bola de nieve" de los estudios seleccionados.


Resultados: el gen *AIRE*, ubicado en el cromosoma 21, codifica para la proteína *AIRE*, la cual es una pieza fundamental en el proceso de selección negativa y agonista de los linfocitos T, evitando la fuga de células autorreactivas. Cuando ocurre una variante en el par de alelos que conforman este gen, ocurre un proceso de pérdida de tolerancia inmune, desencadenando procesos de autoinmunidad e inmunodeficiencia primaria en el paciente y llevando al desarrollo de endocrinopatías autoinmunes, distrofias ectodérmicas e infecciones a repetición que configuran el síndrome poliglandular autoinmune tipo 1.

**Conclusiones:** las variantes patogénicas del gen *AIRE* generan consecuencias de gran relevancia, como alteraciones de tipo autoinmune e inmunodeficiencias. El síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 es una entidad que involucra diferentes especialidades del área médica, dado su amplio espectro de manifestaciones clínicas, de allí la importancia de su conocimiento e índice de sospecha.

**Palabras clave:** gen *AIRE*, autoinmunidad, linfocitos T, variante patogénica, tolerancia inmune, endocrinopatía autoinmune.

### Destacados

- La proteína *AIRE* tiene un papel indispensable en el adecuado desarrollo de los linfocitos T en el sistema inmune.
- Las variantes patogénicas del gen *AIRE* tienen consecuencias de relevancia a nivel inmunitario, generando alteraciones de tipo autoinmune e inmunodeficiente.
- El síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 es una entidad que involucra diferentes especialidades del área médica, dado su amplio espectro de manifestaciones clínicas, de allí la importancia de su conocimiento e índice de sospecha.

 **Correspondencia:** María Alejandra Rueda Perea, calle 10 #18-75, Sociedad de Cirugía, Hospital San José de Bogotá, Bogotá, Colombia. Correo-e: [marueda@fucs.salud.edu.co](mailto:marueda@fucs.salud.edu.co)

# Pathophysiology of the AIRE gene in autoimmune multiple endocrinopathy, a review of the literature

## Abstract

**Background:** The notions concerning genetics and molecular aspects of medical pathological conditions are usually unknown and relegated to professionals in these areas; however, their knowledge and understanding is of utmost importance, since it allows the understanding of the processes pathophysiologicals that explain a disease.

**Purpose:** To construct a narrative review about the AIRE gene and protein and describe their biological implication in autoimmune multiple endocrinopathy.

**Methodology:** Review of the literature in the PubMed, Google academic and gray literature databases. Using the MeSH terms: "AIRE protein", "polyglandular syndrome type 1", "Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy" and by reviewing bibliographic references in a "snowball" of the selected studies.

**Results:** AIRE gene located on chromosome 21, encodes the AIRE protein, which is a fundamental piece in the process of negative and agonist selection of T lymphocytes, preventing the escape of autoreactive cells. When a mutation occurs in the pair of alleles that compose this gene, a process of loss of immune tolerance occurs, triggering processes of autoimmunity and primary immunodeficiency in the patient, leading to the development of autoimmune endocrinopathies, ectodermal dystrophies and repeated infections that mend the autoimmune polyglandular syndrome type 1.

**Conclusions:** Pathogenic variants of the AIRE gene generate highly relevant consequences such as autoimmune alterations and immunodeficiencies. Autoimmune polyglandular syndrome type 1 is an entity that involves different specialties in the medical area, given its wide spectrum of clinical manifestations, hence the importance of its knowledge and index of suspicion.

**Keywords:** AIRE gene, Autoimmunity, T Lymphocytes, Mutation, Immune tolerance, Autoimmune endocrinopathy.

## Highlights

- The AIRE protein has an indispensable role in the proper development of T lymphocytes in the immune system.
- Mutations in the AIRE gene have highly relevant consequences at the immune level, generating autoimmune and immunodeficient alterations.
- Autoimmune polyglandular syndrome type 1 is an entity that involves different specialties in the medical area, given its wide spectrum of clinical manifestations, hence the importance of its knowledge and index of suspicion.

## Introducción

### Gen AIRE

El gen *AIRE* (por sus siglas en inglés para *autoimmune regulator*) codifica la proteína que lleva su mismo nombre, la cual es indispensable y parte fundamental en el proceso de tolerancia del sistema inmune, por su papel en la selección negativa y agonista de los linfocitos T. Este se comporta como un factor de transcripción, sin serlo auténticamente y cuando ocurren variantes patogénicas a este nivel, se produce una fuga de células autorreactivas, desencadenando procesos de autoinmunidad e inmunodeficiencia primaria en el paciente, con el posterior desarrollo de endocrinopatías autoinmunes, distrofias ectodérmicas y múltiples procesos infecciosos,

dando lugar al síndrome poliglandular autoinmune tipo 1.

Esta condición pertenece al grupo de síndromes poliglandulares, sin embargo, a diferencia de los demás exponentes de este grupo, el síndrome poliglandular tipo 1 es monogénico, con presentación fenotípica heterogénea, a pesar de un genotipo idéntico. A continuación, se hará una descripción y caracterización del gen, la proteína que codifica, su estructura y función.

El gen se encuentra localizado en el cromosoma 21q22.3 y tiene una longitud de 13kb. Su secuencia codificante está compuesta por 14 exones, donde se han identificado más de 126 variantes patogénicas (1). Su transcripción se da principalmente en las células epiteliales medulares del timo y los nódulos linfáticos, y su expresión

es fuerte en células presentadoras de antígeno, como lo son las células epiteliales tímicas y las dendríticas (2). Además, este gen codifica para la proteína *AIRE*, la cual está conformada por 545 aminoácidos (1) y es multidominio, indicativo de ser reguladora transcripcional.

Finalmente, como proteína se expresa en tejidos que intervienen en el desarrollo inmune tales como timo, bazo, nódulos linfáticos y médula ósea, y en células como linfocitos, polimorfonucleares y monocitos. Se localiza principalmente en el núcleo y su expresión está estrechamente regulada por otros genes y miARN (2).

## Proteína *AIRE*

### Estructura

Los dominios que conforman esta proteína le confieren la capacidad de comportarse como un factor de transcripción, sin serlo auténticamente. El primero de ellos, el dominio CARD o HSR, o dominio de reclutamiento de caspasa, tiene como función la homomultimerización y la compartimentación de la proteína. Cuenta con dos señales de localización nuclear (SLN, según sus siglas en inglés) que le permiten el transporte al núcleo a través de poros nucleares, mediante las importinas alfa y beta. En este proceso, el dominio SAND permite la unión de la proteína al ADN mediante la interacción con el complejo ATF7ip-MBD1, localizado en islas CpG metiladas en el genoma; además, ofrece un sitio de anclaje a otras proteínas, tales como p63, CBP y PIAS1, encargadas de unirse a histonas que pertenecen al complejo de ARN-polimerasa-II y que funcionan como activadoras de la transcripción génica y su elongación (2-3). Los dos dominios restantes, denominados PHD, son dedos de zinc del tipo homeodominio, que permiten la unión al ADN y al ARN, donde PHD1 es capaz de reconocer las marcas epigenéticas de la cromatina cerrada de las histonas H3 para regular la transcripción génica y PHD2 activa a los genes dependientes de *AIRE* (2-3), así, los cuatro motivos LXXLL son de unión al receptor nuclear y pueden comportarse como coactivadores o correpresores (2-3). La región rica en prolina se sabe que separa a los dominios PHD, sin embargo, su función no está claramente establecida (2-3).

### Función

Para hablar de la función de *AIRE*, es necesario tener claro el proceso de desarrollo de las células T, ya que la expresión de receptores de antígenos de estas células juega un rol indispensable para el desarrollo inmune adaptativo, teniendo en cuenta que la diversidad de los receptores de antígenos es importante para obtener la protección necesaria contra los innumerables e impredecibles patógenos. En un primer momento, los receptores de antígenos son generados aleatoriamente por recombinación de los segmentos V, D y J, mediante la activación de los genes RAG1 y RAG2, con el fin de generar la expresión de receptores de antígeno beta y alfa, que es suficiente para proveer las señales requeridas para la expresión de correceptores CD4 y CD8 (4). Posteriormente, son seleccionados en órganos linfoides primarios como la médula ósea y el timo (4). Una vez los precursores de células T son liberados de la médula ósea, se dirigen a la corteza del timo y es aquí donde ocurren dos procesos indispensables: la generación de receptores de antígenos de células T, mediante rearrreglos del ADN, y la selección positiva. Para este último, las células de la corteza del timo expresan el timoproteosoma que contiene subunidades catalíticas timo-específicas: Psm11, Prss16, proteasas lisosómicas y catepsina L, esenciales para la producción de motivos peptídicos únicos para la selección de células CD8 y CD4 (4), las cuales permiten el proceso de reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), donde las células T reciben señales de sobrevivencia críticas y se diferencian de CD4 y CD8, dependiendo de la afinidad al CMH clase II o I, respectivamente (4). Estos linfocitos T expresan el receptor de CCR7 que reconoce ligandos CCR7, CCL19 y CCL21, altamente expresados por las células medulares del timo y es en ese momento cuando los linfocitos T serán sometidos al proceso de selección negativa, con el objetivo de eliminar aquellas células T autorreactivas (4).

Las células medulares del timo (CMT) expresan una gran cantidad de antígenos específicos de tejido (AET), algunos de ellos transferidos a las células dendríticas que normalmente solo se

encontrarían en la periferia (5). Estas células presentadoras de antígeno (CMT y células dendríticas) exponen estos péptidos y antígenos a los linfocitos T, donde aquellos que no tengan una reactividad significativa a estos péptidos, migrarán a órganos linfoides secundarios como el bazo y los nódulos linfáticos, además de circular por el organismo. Respecto a los linfocitos T que sean autorreactivos, la mayoría de ellos serán eliminados en la médula tímica (selección negativa) (4).

Ahora bien, como se mencionó previamente, no todos los linfocitos T autorreactivos son eliminados: algunos se diferencian mediante la expresión de Foxp3, convirtiéndose en células T reguladoras (Treg) y su función es el control de la tolerancia inmune periférica, mediante el proceso de selección agonista (4).

Por su parte, la proteína *AIRE* interactúa con diferentes reguladores transcripcionales para inducir la transcripción de genes específicos, por lo que no se considera un auténtico factor de transcripción, sino que participa en la inducción de la transcripción de genes que codifican para antígenos de tejidos periféricos específicos, para que estos sean presentados por las CMT y las células dendríticas a los linfocitos T, en los procesos de selección negativa y agonista. Además, esta proteína interviene en la diferenciación y función de las células epiteliales medulares del timo, como por ejemplo la expresión del ligando CCR7, que permite el paso de los linfocitos T de la zona cortical a la medular del timo.

Adicionalmente, está involucrada en la tolerancia periférica, ya que se encuentra expresada en las células del bazo y los nódulos linfáticos, y regula la expresión de citoquinas pro y antiinflamatorias (4, 6). Al tener en cuenta lo anterior, en ausencia de la proteína *AIRE* o en caso de su disfuncionalidad, no se producirá un porcentaje importante de los péptidos o antígenos necesarios para el proceso de selección negativa y agonista de los linfocitos T (40%) (4), lo que generará una fuga de células autorreactivas, que posteriormente se diferenciarán en Th1, Th2 y Th17. Adicionalmente, habrá un aumento de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-17 y TNF alfa, y una disminución de citoquinas

reguladoras como IL-4 e IL-5, provocando pérdida de tolerancia inmune y llevando, finalmente, a la producción de autoanticuerpos que atacarán diferentes órganos, generando infiltración linfocítica y llevando a fibrosis y disfunción (7). El factor transcripcional Fezf2, conformado por 455 aminoácidos, cumple una función similar a *AIRE*, ya que induce la transcripción de genes específicos que codifican para antígenos de tejidos periféricos específicos, pero diferentes a los codificados por *AIRE*. Se ha visto que este factor, a diferencia de *AIRE*, se une a cromatina abierta y que su regulador corresponde a LTβR (4).

### Regulación de la expresión

Existen dos formas principales para regular la expresión de *AIRE*. La primera corresponde al sitio de unión con el ADN, ya que solo se expresa cuando la cromatina se encuentra cerrada en residuos de lisina no metilados de la histona 3 (8); y la segunda es mediante la unión a receptores de la familia TNF, subtipos CD40 y RANK, ya que al unirse a sus respectivos ligandos, los cuales se expresan predominantemente en linfocitos T, inducen la expresión de *AIRE* y la diferenciación de las CMT para la tolerancia inmune (4, 9).

### Relación con miARN

Los antígenos de tejido periférico, expresados en las células epiteliales de la médula del timo, están controlados en su transcripción por *AIRE* en el compartimiento nuclear, que a su vez controla la expresión de miARN; no obstante, a nivel citoplasmático, son los miARN quienes controlan la expresión de *AIRE* y de los antígenos de tejido periférico (10).

### Variantes patogénicas del gen *AIRE*

Se han identificado más de 126 variantes patogénicas del gen, distribuidas en la región codificante (11), con cuatro puntos calientes que corresponden a los exones 2, 6, 8 y 10 (1). Las variantes patogénicas descritas para cada exón, se relacionan a su vez con cada uno de los dominios previamente descritos. De esta manera, una variante patogénica en el exón 2 tendrá repercusiones en el dominio CARD y, por ende, alteración en la función de este dominio (6). La

variante patogénica más común a nivel mundial es la R257X y, en ciertas poblaciones en las que la endogamia es usual y hay incluso mayor prevalencia de esta enfermedad, se han identificado variantes patogénicas exclusivas, como ocurre con los judíos iraníes con la variante patogénica Y85C, en Cerdeña con la variante patogénica R139X y en anglosajones americanos y británicos con la variante patogénica 13 bp-del 1094-110del (2). Las diferentes variantes patogénicas de este gen configuran la presentación clínica del síndrome poliglandular autoinmune tipo 1, la cual tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, que implica que ambos alelos del gen deben contar con una variante patogénica y donde la correlación fenotípica es variable, incluso en pacientes con genotipos idénticos.

Se puede presentar también el fenómeno de heterocigosidad compuesta (1), es decir, no todos los pacientes afectados con este síndrome presentan variantes patogénicas homocigotas.

## Síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 (SPA tipo 1)

### Generalidades

Esta enfermedad pertenece a la familia de síndromes poliglandulares autoinmunes, caracterizados por la presencia de al menos dos insuficiencias glandulares mediadas por mecanismos inmunes que coexisten con otras entidades de tipo no endocrino (12) y de los cuales se han descrito cuatro tipos, donde el síndrome poliglandular autoinmune tipo 1 es el descrito en esta revisión.

Este es una condición monogénica, al tener en cuenta como único compromiso al gen *AIRE*, sin embargo, existen fenotipos heterogéneos, a pesar incluso de un genotipo idéntico, es decir, sus manifestaciones clínicas pueden verse afectadas por la expresión de otros genes, por polimorfismos genéticos o incluso por factores ambientales que pueden influir en el curso clínico de la enfermedad (1).

El patrón de herencia de este síndrome es autosómico recesivo y es común la heterocigosidad compuesta (1).

## Epidemiología

En Colombia no se cuenta con registros que permitan calcular incidencia o prevalencia del síndrome poliglandular autoinmune tipo 1. En regiones con aislamiento genético en sus poblaciones como Finlandia, Cerdeña, Noruega, Eslovenia, Irlanda y judíos iraníes, la prevalencia de esta condición es mayor (13-14). Se han reportado prevalencias de 1 caso por cada 6500 habitantes en judíos iraníes, de 1:9000 habitantes para Noruega y de 1:14 000 para los sardos, mientras que poblaciones asiáticas, como Japón, su prevalencia es tan baja como 1 caso por cada 10 000 000 habitantes (7, 11). Existe un predominio de afectación para el género femenino, oscilando en las diferentes poblaciones en una relación mujer:hombre entre 0,8:1 y 2,4:1, según distintas series (12).

## Presentación clínica y diagnóstico

Las manifestaciones clínicas incluyen cuatro espectros, el primero aborda las endocrinopatías de origen autoinmune de mayor frecuencia, como la enfermedad de Addison y el hipoparatiroidismo, y con un menor porcentaje: el hipogonadismo hipergonadotrópico, la tiroiditis de Hashimoto y la diabetes *mellitus* tipo 1. El segundo grupo está constituido por la candidiasis mucocutánea (se presentan en más de un 90% de los pacientes) que se manifiesta en uñas, mucosa oral, genital, intestinal o esofágica. El tercer elemento incluye distrofias ectodérmicas, como hipoplasia del esmalte dental, distrofias ungueales, alopecia, calcificación de la membrana timpánica y vitiligo. Por último, en el cuarto grupo se encuentran la manifestaciones tipo misceláneas, que incluyen disfunción gastrointestinal, anemia perniciosa, hepatitis autoinmune, síndromes malabsortivos, queratopatía, fiebre periódica asociada a *rash* cutáneo y neumonías a repetición (1).

Si bien el orden de presentación de estas entidades es variable, la triada de manifestaciones que se inicia con la candidiasis mucocutánea, seguida del hipoparatiroidismo y, por último, de la enfermedad de Addison, la cual es de las más descritas y frecuentes. A más temprana edad ocurren las primeras manifestaciones y la enfermedad debutará con mayor severidad al

tener en cuenta una mayor cantidad de síndromes a desarrollar con el tiempo. El pico de edad de manifestación de la primera entidad es entre el año 1 y el 12 de edad (6, 11).

Se han descrito tres estadios de la enfermedad, siendo la primera la etapa potencial, donde hay presencia de anticuerpos circulantes contra células diana, sin evidencia aún de alteración funcional. La segunda, la etapa subclínica, implica que hay infiltración mononuclear, preferentemente linfocítica, con destrucción glandular progresiva, donde ya hay evidencia de alteración en algunas pruebas funcionales, y, por último, la etapa de manifestaciones clínicas, momento en el que se corrobora la insuficiencia glandular (12).

El diagnóstico usualmente es tardío, teniendo en cuenta el amplio espectro de manifestaciones clínicas presentes en este síndrome. Como criterios diagnósticos, se establece que estén presentes al menos dos de las tres principales manifestaciones (insuficiencia adrenal, hipopituitarismo y candidiasis mucocutánea). Estos pacientes, ante la alta sospecha clínica y para realizar la confirmación diagnóstica, deben ser sometidos a la secuencia del gen *AIRE*. Si se trata de un hermano de un paciente que ya cuenta con diagnóstico de SPA tipo 1, solo requiere 1 de estas 3 manifestaciones clínicas para configurar el diagnóstico (11). En pacientes con presentaciones atípicas del síndrome, tales como hepatitis, queratopatía, rash asociado con fiebre, diarrea crónica, anemia perniciosa, entre otras, podría implementarse la medición de anticuerpos anti-interferón- $\omega$  e interferón- $\alpha 2$ , al tener en cuenta una alta sensibilidad y especificidad para esta entidad (12).

### Fisiopatogenia

Al tener en cuenta lo descrito de la función de la proteína *AIRE*, se puede concluir que, al ocurrir la pérdida de tolerancia inmune secundaria a la fuga de células autorreactivas, se desencadena la producción de autoanticuerpos que infiltran diferentes órganos, generando fibrosis y disfunción, lo cual explica la autoinmunidad; sin embargo: ¿qué mecanismos son los mediadores para explicar la aparición de candidiasis mucocutánea a repetición, la fiebre asociada a

rash cutáneo y las infecciones respiratorias, tipo neumonía, descritas previamente? Estos procesos infecciosos son producto de la inmunodeficiencia primaria concomitante que ocurre en estos pacientes.

Previamente, las inmunodeficiencias primarias y las enfermedades autoinmunes eran consideradas independientes e incluso entidades opuestas, no obstante, hay un mejor entendimiento de la fisiopatología que envuelve el desarrollo de células T, llevando a comprender los mecanismos comunes y la interrelación entre estos dos procesos.

Se sabe que las infecciones recurrentes influyen en la aparición de enfermedades autoinmunes por mecanismos como el mimetismo molecular, la activación del espectador y la presencia de superantígenos, entre otros (7). Por ende, la disfunción de la proteína *AIRE* (y la alteración celular inmune que genera) explica los procesos autoinmunes y de inmunodeficiencia que ocurren en estos pacientes.

### Conclusión

En esta revisión se actualiza el papel de la proteína *AIRE*, como indispensable en el adecuado desarrollo de los linfocitos T y las variantes patogénicas del gen que la codifica con sus principales repercusiones, entre estas, el síndrome poliglandular autoinmune tipo 1, entidad que involucra diferentes especialidades del área médica, con amplio espectro de manifestaciones clínicas.

Probablemente nuevos conocimientos en la dinámica regulatoria de la transcripción y traducción por los miRNAs pueda arrojar luces que permitan explicar la falta de relación genotipo-fenotipo en el síndrome poliglandular autoinmune tipo 1.

### Contribuciones de los autores

María Alejandra Rueda Perea: conceptualización, análisis formal, escritura del borrador original, revisión y edición; Cristina Isabel Coronado Silva: conceptualización; Jorge Andrés Fernández Franco: conceptualización;

Juan Camilo Mendoza Díaz: conceptualización; Carlos Arturo Reverend Lizcano: escritura, revisión y edición.

### Implicaciones éticas

Los autores no declaran implicaciones éticas para este artículo.

### Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran que no obtuvieron financiación para el desarrollo o publicación de este artículo.

### Conflictos de interés

Los autores no declaran conflictos de interés relacionados a la publicación de este artículo.

### Referencias

- [1] Meyer G, Badenhop K. Autoimmune regulator (AIRE) gene on chromosome 21: Implications for autoimmune polyendocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy (APECED) and more common manifestations of endocrine autoimmunity. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(9):804–11. <https://doi.org/10.1007/BF03345516>
- [2] Kumar PG, Laloraya M, She JX. Population genetics and functions of the autoimmune regulator (AIRE). *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2002;31(2):321–38. [https://doi.org/10.1016/s0889-8529\(01\)00011-1](https://doi.org/10.1016/s0889-8529(01)00011-1)
- [3] Perniola R, Musco G. The biophysical and biochemical properties of the autoimmune regulator (AIRE) protein. *Biochem Biophys Acta.* 2014;1842(2):326–37. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.11.020>
- [4] Takaba H, Takayanagi H. The mechanisms of t cell selection in the thymus. *Trends Immunol.* 2017;38(11):805–16. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.07.010>
- [5] Bacchetta R, Weinberg K. Thymic origins of autoimmunity—lessons from inborn errors of immunity. *Semin Immunopathol.* 2021;43(1):65–83. <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00835-8>
- [6] Bruserud Ø, Oftedal BE, Wolff AB, Husebye ES. AIRE–mutations and autoimmune disease. *Curr Opin Immunol.* 2016;43:8–15. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.07.003>
- [7] Amaya–Uribe L, Rojas M, Azizi G, Anaya JM, Gershwin ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: a comprehensive review. *J Autoimmun.* 2019;99:52–72. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.01.011>
- [8] Anderson MS, Venanzi ES, Klein L, Chen Z, Berzins SP, Turley SJ, et al. Projection of an immunological self shadow within the thymus by the aire protein. *Science.* 2002;298(5597):1395–401. <https://doi.org/10.1126/science.1075958>
- [9] Marx A, Yamada Y, Simon–Keller K, Schalke B, Willcox N, Ströbel P, et al. Thymus and autoimmunity. *Semin Immunopathol.* 2021;43(1):45–64. <https://doi.org/10.1007/s00281-021-00842-3>
- [10] Passos GA, Mendes–da–Cruz DA, Oliveira EH. The thymic orchestration involving Aire, miRNAs and cell–cell interactions during the induction of central tolerance. *Front Immunol.* 2015;6:352. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00352>
- [11] Bjørklund G, Pivin M, Hangan T, Yurkovskaya O, Pivina L. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Clinical manifestations, pathogenetic features, and management approach. *Autoimmun Rev.* 2022;21(8):103135. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103135>
- [12] Navarrete–Tapia U. Síndrome poliglandular autoinmune. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2013;76(3):143–52.
- [13] Ramsey C, Winqvist O, Puhakka L, Halonen M, Moro A, Kämpe O, et al. Aire deficient mice develop multiple features of APECED phenotype and show altered immune response. *Hum Mol Genet.* 2002;11(4):397–409. <https://doi.org/10.1093/hmg/11.4.397>

- [14] Ahonen P. Autoimmunepolyendocrinopathy-candidosis-,ectodermal dystrophy (APECED): autosomal recessive inheritance. Clin Genet. 1985;27(6):535-42. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1985.tb02037.x>