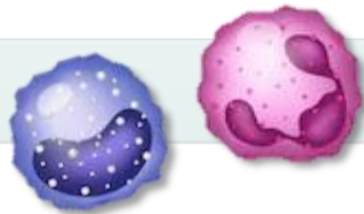


ESTUDIO DEL TRANSCRIPTOMA DE CÉLULAS MIELOIDES EN ENFERMEDADES AUTOINMUNES SISTÉMICAS



Chica-Redecillas, L.

INTRODUCCIÓN La superposición de características clínicas entre las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS) impide su diagnóstico temprano, el cual es vital para mejorar la calidad de vida de los pacientes debido a que se agravan con el tiempo. Se realizó un análisis diferencial de la expresión génica de monocitos y neutrófilos entre controles sanos y pacientes con 5 EAS diferentes (lúpus eritematoso sistémico (SLE), artritis reumatoide (RA), síndrome de Sjogren (SjS), esclerosis sistémica (SSc) y enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (UCTD)) con el fin de identificar las vías moleculares aberrantes que podrían estar impulsando las diferentes condiciones patogénicas.



MATERIALES Y MÉTODOS Se obtuvo la expresión génica para los tipos celulares monocitos y neutrófilos de 661 pacientes con EAS y 106 controles sanos. Tras la filtración de los datos, fueron normalizados (paquete R DESeq2 v.28.1), para eliminar la heterocedasticidad y corregir valores de lecturas extremos, y se eliminaron los efectos de lote (paquetes de R swamp v1.5.1 y limma v3.44.3.). A continuación, se identificaron los genes diferencialmente expresados (GDE) (RankProduct v3.14.0) y se clasificaron según la base de datos ensembl v101.38 (paquete R biomaRt v.2.44.1) en 7 categorías (genes predichos, inmunoglobulinas, receptores linfocitos T, pseudogenes, ncRNA, lncRNA y ARNm). El Test Exacto de Fisher permitió el cálculo del enriquecimiento de los genes para cada enfermedad en rutas moleculares de la base de datos REACTOME v7.1.0. Finalmente, se observó cómo afectaban los tratamientos prescritos para las EAS a las rutas moleculares identificadas empleando el Test Wilcoxon-Mann-Whitney.

RESULTADOS

Genes diferencialmente expresados compartidos

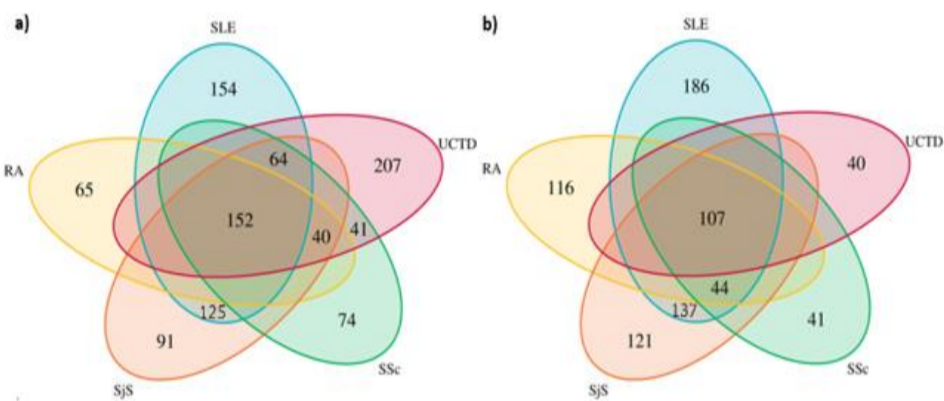
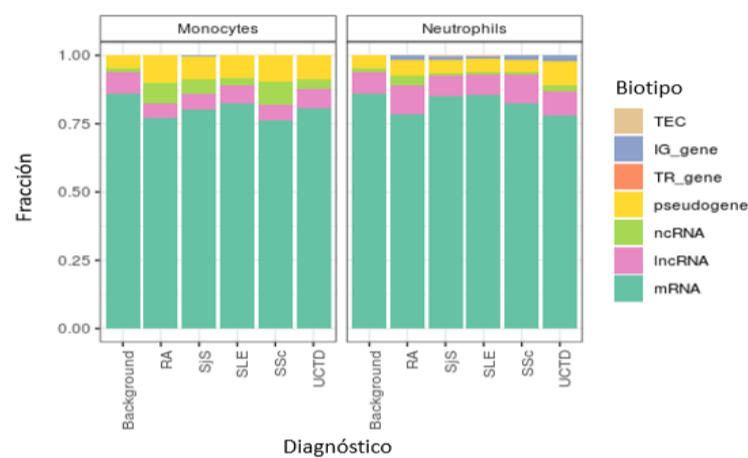


Figura1. Genes diferencialmente expresados compartidos entre las enfermedades. a) Genes compartidos en las muestras de monocitos. b) Genes compartidos en las muestras de neutrófilos. Se realizó un filtrado en la representación para mostrar únicamente los valores con 40 o más genes.

Más de 100 genes diferencialmente expresados están compartidos entre todas las enfermedades. SLE y SjS comparten hasta más de 120 para ambos tipos celulares.

Biotipo de los genes diferencialmente expresados



Los neutrófilos de personas con EAS tienen un mayor número de inmunoglobulinas en comparación con los controles sanos (FDR < 10⁻¹⁶)

Figura2. Biotipo de los genes diferencialmente expresados. Fracción génica de cada biotipo génico en cada enfermedad y background (todos los genes testeados). TEC: Genes predichos, IG_gene: inmunoglobulina, TR_gene: receptores de linfocitos T, pseudogene: falsos genes, ncRNA: ARN no codificante, lncRNA: ARN largo no codificante, mRNA: RNA codificante o mensajero.

Expresión de las rutas moleculares

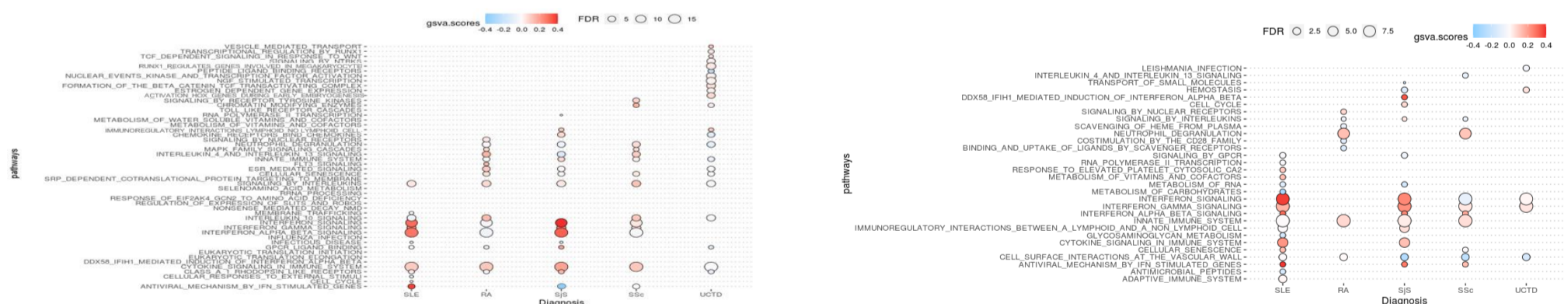


Figura3. Comparativa del nivel de expresión de las rutas moleculares obtenidas de los genes diferencialmente expresados para todas las enfermedades en las muestras de monocitos (izquierda) y neutrófilos (derecha). El tamaño de cada círculo corresponde al nivel de significación del enriquecimiento, no representándose aquellas rutas con un valor de p superior a 0.1. La intensidad de color es proporcional al nivel de sobreexpresión (rojo) o infraexpresión (azul).

Las vías moleculares enriquecidas significativamente en neutrófilos y monocitos están relacionadas con la señalización de citoquinas y sus variantes, interleucinas e interferón.

Impacto de los tratamientos

No se obtuvieron mejoras significativas en ninguna ruta molecular para ninguna EAS tras aplicar los tratamientos comúnmente prescritos en los pacientes.

CONCLUSIONES Y DISCUSIÓN

- La semejanza en características clínicas y biológicas entre pacientes con SLE y SjS explica el alto nivel de GDEs compartidos.
- Casi la totalidad de las rutas moleculares significativas obtenidas para las EAS en ambos tipos celulares están relacionadas directa o indirectamente con la señalización de citoquinas y sus variantes, interleucinas e interferón.
- Existen estudios que corroboran la presencia de IgG unidas a neutrófilos de pacientes con SLE que desencadenan la Formación de Trampas Extracelulares; motivo por el cual pacientes de SLE suelen sufrir neutropenia. Nuestros resultados parecen mostrar esta incidencia en todas las EAS estudiadas.
- Debido a la baja eficiencia molecular encontrada por los tratamientos, se concluye que cada enfermedad puede ser desencadenada por diferentes etiologías. Por ello, se propone que se necesitan más estudios para subgrupos moleculares estratificados de pacientes de cada EAS para desasociar la eficiencia de los tratamientos.