

# El primer estudio del metiloma a gran escala de células B en la vasculitis IgA reveló biomarcadores de susceptibilidad a la enfermedad

Verónica Pulito-Cueto<sup>1</sup>, Iván Fernández Rengel<sup>2,3</sup>, Laura Carmen Terron Camero<sup>2</sup>, Joao Batista-Liz<sup>1</sup>, María Sebastián Mora-Gil<sup>1</sup>, María Teresa Leonardo<sup>4</sup>, Ana Peñalba<sup>4</sup>, Luis Martín-Penagos<sup>1,5</sup>, Lara Belmar-Vega<sup>1,5</sup>, Cristina Gomez-Fernandez<sup>6</sup>, Ligia Gabriele<sup>1,7</sup>, Rafael Gálvez Sánchez<sup>1,7</sup>, Luis Caminal-Montero<sup>8</sup>, Ana Isabel Turrión<sup>9</sup>, Patricia Quiroga Colina<sup>10</sup>, Esther Vicente-Rabaneda<sup>10</sup>, Belén Sevilla-Pérez<sup>11</sup>, Jose Luis Callejas-Rubio<sup>12</sup>, Eduardo Andrés-León<sup>2</sup>, Javier Martin Ibanez<sup>13</sup>, Ana Márquez<sup>13</sup>, Santos Castañeda<sup>10</sup>, Ricardo Blanco<sup>1,7</sup>, Raquel López-Mejías<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Grupo “Inmunopatología”, IDIVAL, Santander, España. <sup>2</sup>Unidad de Bioinformática, Instituto de Parasitología y Biomedicina ‘López-Neyra’, CSIC, Granada, España. <sup>3</sup>Centro Pfizer-Universidad de Granada-Junta de Andalucía de Genómica e Investigación Oncológica (GENYO), Granada, España. <sup>4</sup>Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>5</sup>Departamento de Nefrología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>6</sup>Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>7</sup>Departamento de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. <sup>8</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Central de Asturias, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, España. <sup>9</sup>Departamento de Reumatología, Hospital Universitario Virgen de la Vega, Salamanca, España. <sup>10</sup>Departamento de Reumatología, Hospital Universitario de la Princesa, IIS-IP, Madrid, España. <sup>11</sup>Departamento de Pediatría, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España. <sup>12</sup>Unidad de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínico San Cecilio, Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada IBS-GRANADA, Granada, España. <sup>13</sup>Instituto de Parasitología y Biomedicina ‘López-Neyra’, CSIC, Granada, España.

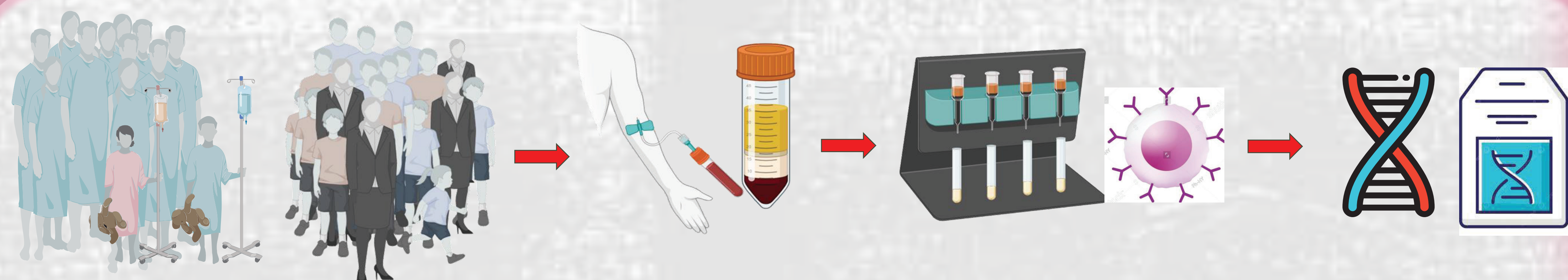
# INTRODUCCIÓN

- La vasculitis mediada por la inmunoglobulina A (IgAV) es una enfermedad vascular inflamatoria [1, 2].
- Su principal característica fisiopatológica es la presencia de niveles elevados de IgA aberrantemente glicosilada (gd-IgA1) en sangre [3]. Estos niveles elevados de gd-IgA1 conducen al desarrollo de anticuerpos IgG [4] formando inmunocomplejos circulantes (gd-IgA1) que se depositan en los vasos sanguíneos de los diferentes tejidos, causando daño tisular e inflamación [1].
- Las células B se han propuesto como el tipo celular más relevante en la IgAV, aunque se desconocen los mecanismos moleculares precisos mediante los cuales dichas células están implicadas en esta patología.

## OBJETIVO

**Identificar los mecanismos moleculares mediante los cuales las células B están implicadas en la IgAV, mediante la realización del primer estudio del metiloma a gran escala de células B de pacientes con esta patología.**

## MÉTODOS



**Reclutamiento de 30 pacientes con IgAV (en fase aguda y sin tratamiento) y 30 controles sanos (pareados por edad, sexo y etnia)**

## Extracción de sangre periférica y aislamiento de células mononucleares por gradiente de densidad

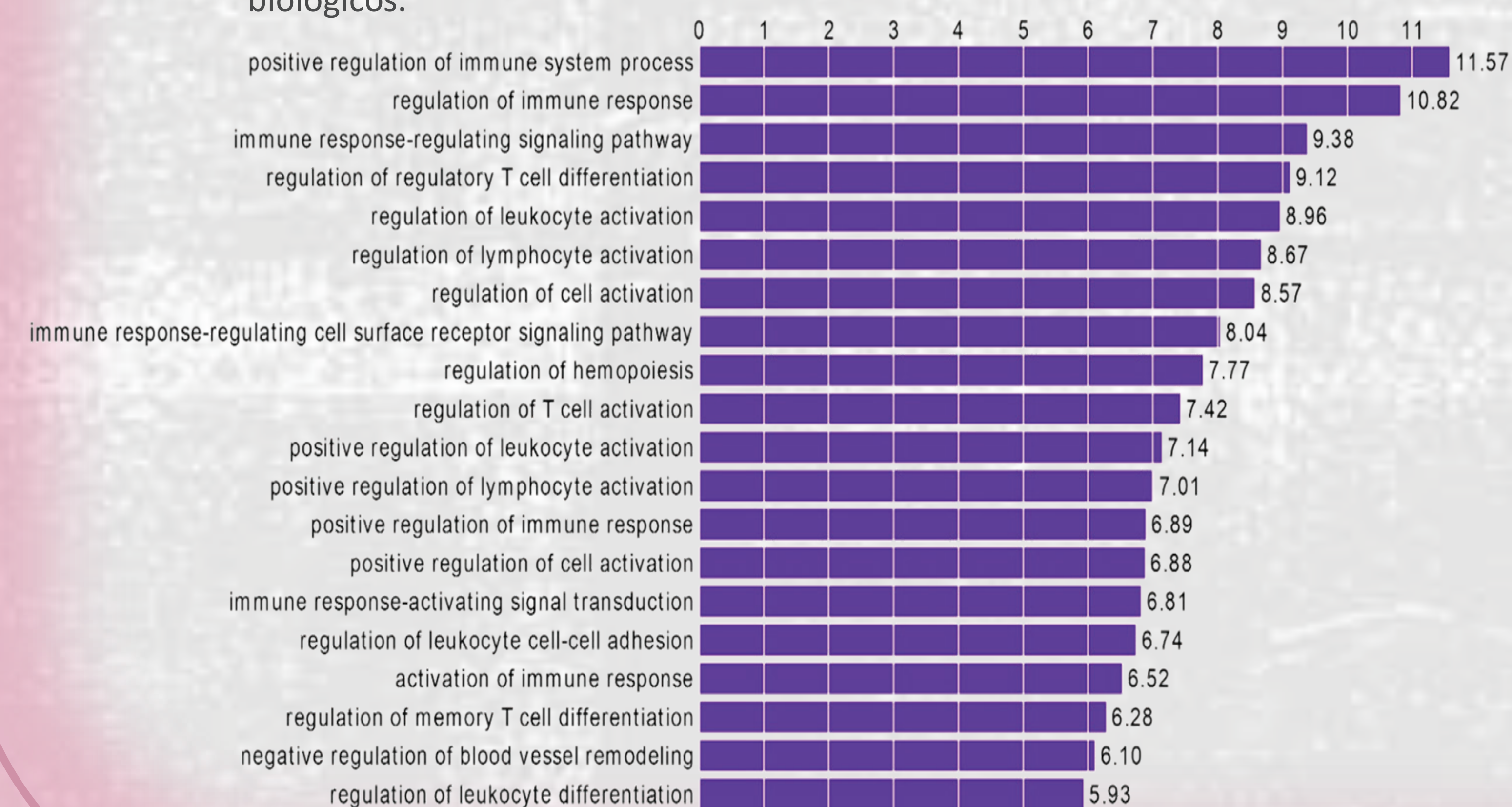
## Aislamiento de células B mediante separación celular magnética

# Extracción de ADN de células B e hibridación con *Infinium* *Mm*methylationEPIC Bead

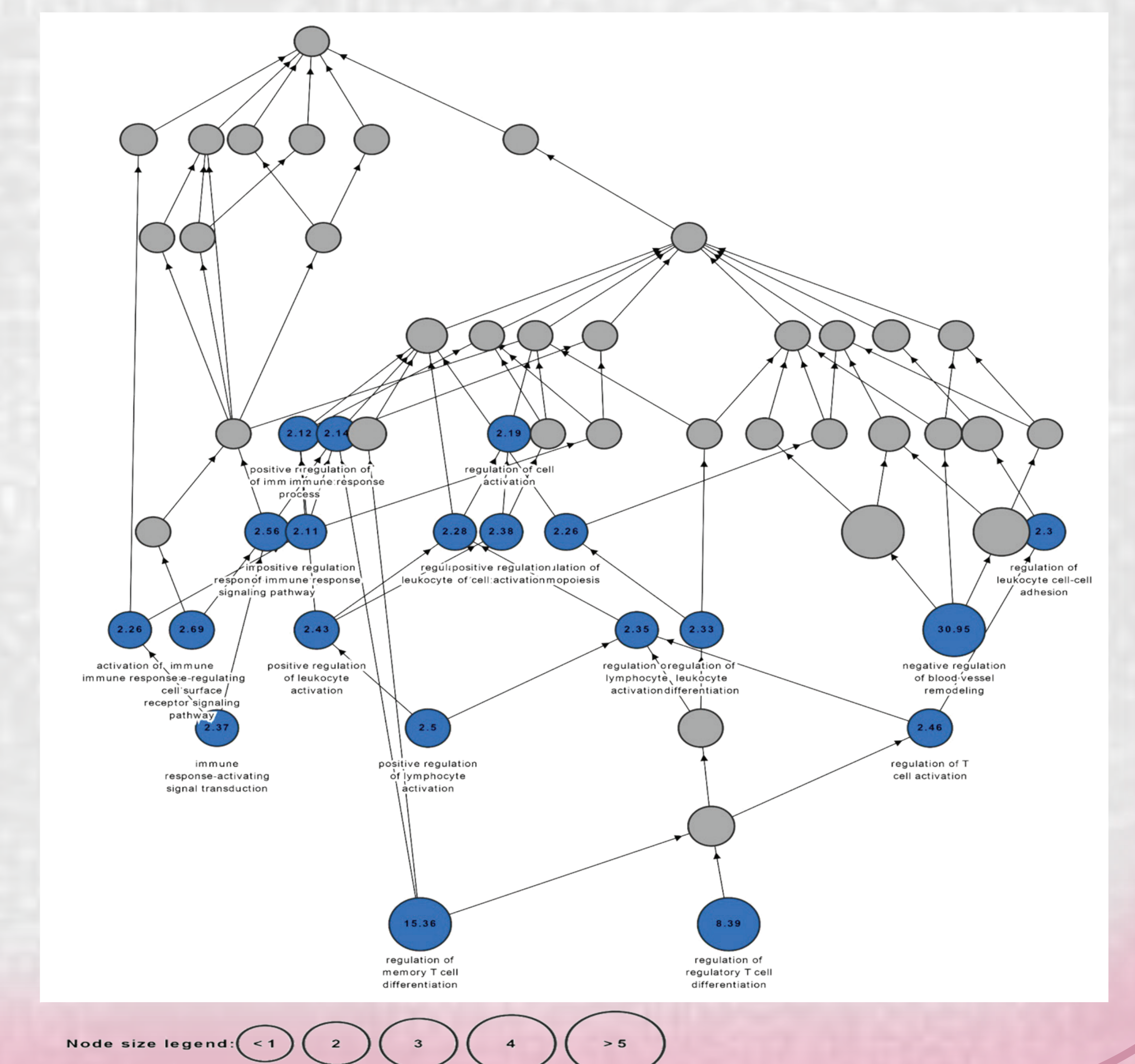
## RESULTADOS

- ✓ Se observaron **profundas alteraciones** en los perfiles de **metilación del ADN** de las **células B** entre **pacientes con IgAV** y **controles sanos**.
  - ✓ En particular, se identificaron **611** posiciones diferencialmente metiladas (**DMPs**) a lo largo de todo el genoma entre pacientes con IgAV y controles sanos, 601 localizadas en uno o más genes y 6 que no estaban asociados con ningún gen.
  - ✓ El análisis de ontología genética (GO) con los genes identificados demostró un **enriquecimiento en vías funcionales de la respuesta inmune** (regulación de la activación y diferenciación de leucocitos y linfocitos T, transducción de señales de activación de la respuesta inmune, regulación de la adhesión de leucocitos entre células y la regulación de la diferenciación de células T de memoria) y en **otros procesos biológicos** (regulación negativa de la remodelación de los vasos sanguíneos, regulación de la hematopoyesis (**Figuras 1 y 2**).
- Figura 2.** Gráfico acíclico dirigido (DAG) de los resultados del enriquecimiento en ontología genética (GO) de posiciones

**Figura 1.** Análisis de enriquecimiento mediante ontología genética (GO) de procesos biológicos.



**Figura 2.** Gráfico acíclico dirigido (DAG) de los resultados del enriquecimiento en ontología genética (GO) de posiciones diferencialmente metiladas (DMP).



## CONCLUSIÓN

**Nuestros resultados confirman el relevante papel del sistema inmunológico en la patogénesis de la IgAV y señalan a los perfiles de metilación de las células B como biomarcadores de susceptibilidad a la IgAV**

**Referencias:** [1] Arthritis Rheum.2013;65:1-11; [2] Autoimmun Rev.2018;17:301-15; [3] Kidney Int.2018;93:700-5; [4] J Clin Invest.2009;119:1668-77.

**Agradecimientos:** Este estudio está financiado mediante ayudas del Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI18/00042 y PI21/00042) del ‘Instituto de Salud Carlos III’ (ISCIII) cofinanciado con fondos FEDER (Fondo Europeo de Desarrollo Regional); VP-C está financiada mediante fondos del IDIVAL (NVAL23/02); JCBL es beneficiario de un contrato PFIS del ISCIII cofinanciado por el Fondo Social Europeo (FSE) “Invertir en tu futuro” (FI22/00020); MSM-G is supported by funds of “Fondo de Investigaciones Sanitarias” from ISCIII, grant number PI18/00042; RL-M es beneficiaria de un contrato postdoctoral “Miguel Servet II” del ISCIII cofinanciado por el Fondo Social Europeo “Invierte en tu futuro” (CP11/00004).