

La implicación de los genes *C5* y *C5AR1* en la patogénesis de la IgAV

Joao Carlos Batista Liz ¹, Vanesa Calvo-Río ^{1, 2}, María Sebastián Mora-Gil ¹, Belén Sevilla-Pérez ³, José Luis Callejas-Rubio ^{4, 5}, María Teresa, Leonardo ⁶, Ana Peñalba ⁶, María Jesús Cabero ⁶, Javier Narváez ⁷, Luis Martín-Penagos ^{1, 8}, Lara Belmar-Vega ^{1, 8}, Cristina Gómez-Fernández ^{1, 9}, Luis Caminal-Montero ^{10, 11}, Paz Collado ¹², Patricia Quiroga Colina ¹³, Esther Vicente-Rabaneda ¹³, Esteban Rubio-Romero ¹⁴, Manuel León Luque ¹⁴, Juan María Blanco-Madrigal ¹⁵, Eva Galíndez-Agirregoikoa ¹⁵, Santos Castañeda ¹³, Ricardo Blanco ^{1, 2}, Verónica Pulito-Cueto ¹, Raquel López-Mejías ¹

¹IDIVAL, Grupo de Inmunopatología, Santander, España. ²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Servicio de Reumatología, Santander, España. ³Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Servicio de Pediatría, Granada, España. ⁴Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Granada, España. ⁵Instituto de Investigación Biosanitaria Ibs.GRANADA, Granada, España. ⁶Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Servicio de Pediatría, Santander, España. ⁷Hospital Universitario de Bellvitge, Servicio de Reumatología, Barcelona, España. ⁸Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Servicio de Nefrología, Santander, España. ⁹Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Servicio de Dermatología, Santander, España. ¹⁰Hospital Universitario Central de Asturias, Servicio de Medicina Interna, Oviedo, España. ¹¹Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, España. ¹²Hospital Universitario Severo Ochoa, Servicio de Reumatología, Madrid, España. ¹³Hospital Universitario de La Princesa, Servicio de Reumatología, Madrid, España. ¹⁴Hospital Universitario Virgen del Rocío, Servicio de Reumatología, Sevilla, España. ¹⁵Hospital Universitario de Basurto, Servicio de Reumatología, Bilbao, España.

Antecedentes

- La vasculitis IgA (IgAV) es una enfermedad inflamatoria que resulta de la acumulación de inmunocomplejos de IgA en las paredes de vasos sanguíneos de pequeño calibre¹. La aparición de nefritis en estos pacientes (IgAVN) representa la complicación más grave de la enfermedad.
- Los inmunocomplejos de IgAV activan la lectina de unión a manosa y la vía alternativa del complemento². Además, se han detectado componentes del sistema del complemento en biopsias de piel y riñón de pacientes con IgAV³.
- En este contexto, C5a y su receptor, C5AR1, se consideran objetivos terapéuticos en la vasculitis asociada a ANCA⁴, otra forma de vasculitis de vaso pequeño.

Objetivo

Determinar si *C5* y *C5AR1* constituyen nuevos factores genéticos de riesgo para la susceptibilidad y gravedad (presencia de nefritis) de la IgAV.

Población de estudio



Métodos

Se genotiparon 8 polimorfismos de un único nucleótido que cubren la mayor parte de la variabilidad del gen *C5* y 3 de *C5AR1* con sondas TaqMan mediante qPCR.

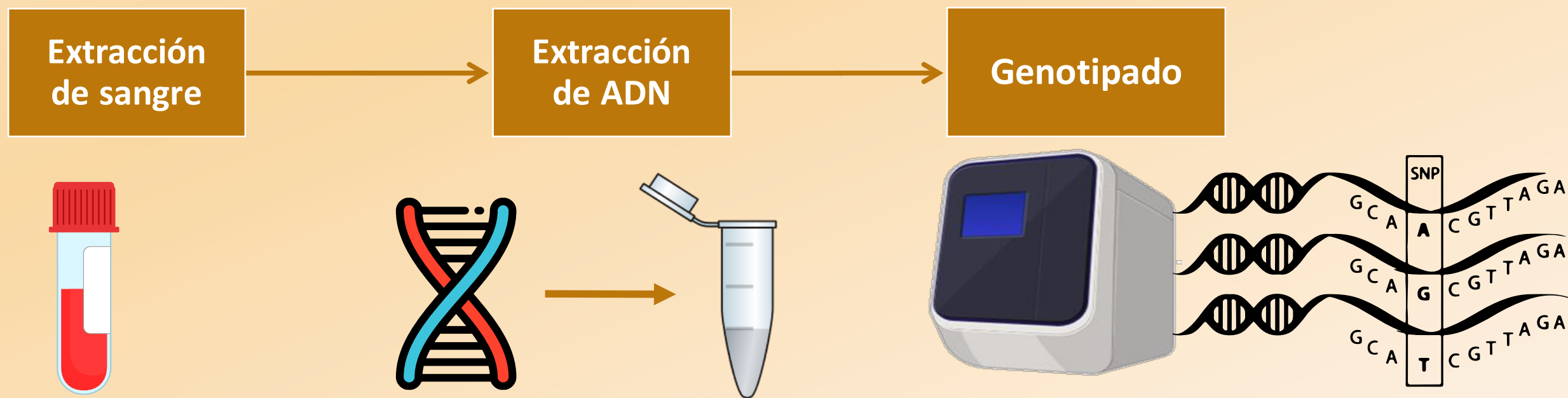


Tabla 1. Distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas de *C5* y *C5AR1* en controles sanos, y pacientes con IgAV e IgAVN.

		Cambio		Genotipos, %(n)			Alelos, %(n)	
Locus	SNP	1/2	Conjunto de muestras	1/1	1/2	2/2	1	2
C5	rs16910280	C/T	CS	68,3 (493)	27,7 (200)	4,0 (29)	82,1 (1189)	17,9 (258)
			IgAV	60,0 (207)	36,2 (125)	3,8 (13)	78,1 (539)	21,9 (151)
			IgAVN	59,5 (69)	37,9 (44)	2,6 (3)	78,5 (182)	21,5 (50)
	rs3815467	G/A	CS	69,4 (501)	28,8 (208)	1,8 (13)	83,8 (1210)	16,2 (234)
			IgAV	70,1 (242)	27,3 (94)	2,6 (9)	83,8 (578)	16,2 (112)
			IgAVN	73,3 (85)	25,0 (29)	1,7 (2)	85,8 (199)	14,2 (33)
	rs10156396	C/T	CS	63,6 (457)	31,1 (223)	5,3 (38)	79,2 (1137)	20,8 (299)
			IgAV	65,1 (224)	31,4 (108)	3,5 (12)	80,8 (556)	19,2 (132)
			IgAVN	61,7 (71)	33,9 (39)	4,4 (5)	78,7 (181)	21,3 (49)
	rs10818495	C/A	CS	30,2 (218)	48,6 (351)	21,2 (153)	54,5 (352)	45,5 (657)
			IgAV	25,4 (88)	50,9 (176)	23,7 (82)	50,9 (352)	49,1 (340)
			IgAVN	25,6 (30)	50,4 (59)	23,9 (28)	50,9 (119)	49,1 (115)
	rs7868761	T/C	CS	83,5 (603)	15,5 (112)	1,0 (7)	91,3 (1318)	8,7 (126)
			IgAV	81,1 (280)	16,7 (61)	1,2 (4)	90,0 (621)	10,0 (69)
			IgAVN	82,8 (96)	17,2 (20)	0 (0)	91,4 (212)	8,6 (20)
	rs4310279	A/G	CS	65,6 (470)	29,8 (214)	4,6 (33)	80,5 (1154)	19,5 (280)
			IgAV	61,0 (211)	34,4 (119)	4,6 (16)	78,2 (541)	21,8 (151)
			IgAVN	59,5 (69)	32,7 (38)	7,8 (9)	75,9 (176)	24,1 (56)
rs74971050	C/T	CS	63,9 (462)	32,4 (234)	3,7 (27)	80,8 (1158)	19,3 (288)	
		IgAV	62,5 (215)	34,0 (117)	3,5 (12)	79,5 (547)	20,5 (141)	
		IgAVN	60,9 (70)	35,6 (41)	3,5 (4)	78,7 (181)	21,3 (49)	
rs10760128	T/C	CS	38,7 (278)	45,3 (326)	16,0 (115)	61,3 (882)	38,7 (556)	
		IgAV	35,2 (121)	49,4 (170)	15,4 (53)	59,9 (412)	40,1 (276)	
		IgAVN	33,0 (38)	50,4 (58)	16,5 (19)	58,3 (134)	41,7 (96)	
C5AR1	rs10853784	C/T	CS	33,2 (252)	48,3 (366)	18,5 (140)	57,4 (870)	42,6 (646)
			IgAV	26,5 (91)	54,6 (188)	18,9 (65)	53,8 (370)	46,2 (318)
			IgAVN	29,6 (34)	51,3 (59)	19,1 (22)	55,2 (127)	44,8 (103)
	rs11673071	A/G	CS	53,5 (403)	40,7 (307)	5,8 (44)	73,8 (1113)	26,2 (395)
			IgAV	56,3 (195)	37,3 (129)	6,4 (22)	75,0 (519)	25,0 (173)
			IgAVN	57,8 (67)	34,5 (40)	7,8 (9)	75,0 (174)	25,0 (58)
	rs11670789	A/G	CS	59,3 (448)	35,0 (264)	5,7 (43)	76,8 (1160)	23,2 (350)
			IgAV	62,5 (215)	32,0 (110)	5,5 (19)	78,5 (540)	21,5 (148)
IgAVN			63,5 (73)	30,4 (35)	6,1 (7)	78,7 (181)	21,3 (49)	

Tabla 2. Distribución de las frecuencias haplotípicas de *C5* y *C5AR1* en controles sanos, y pacientes con IgAV e IgAVN.

Locus	Haplotipo ¹	Conjunto de muestras	%(n)
<i>C5</i>	CGCCTACT	CS	36,1 (518)
		IgAV	35,3 (244)
		IgAVN	35,3 (83)
	TGCATATT	CS	11,9 (170)
		IgAV	16,8 (116)
		IgAVN	17,8 (42)
	CGTATGCC	CS	8,7 (124)
		IgAV	8,2 (52)
		IgAVN	9,4 (22)
	CGTATACC	CS	7,3 (105)
		IgAV	7,3 (51)
		IgAVN	7,1 (17)
<i>C5AR1</i>	CACCTACC	CS	6,4 (91)
		IgAV	6,8 (47)
		IgAVN	5,9 (14)
	TAA	CS	42,4 (641)
		IgAV	45,6 (313)
		IgAVN	44,8 (104)
	CAA	CS	29,6 (448)
		IgAV	27,3 (189)
		IgAVN	29,3 (68)
	CGG	CS	21,1 (319)
		IgAV	19,4 (133)
		IgAVN	20,7 (48)

La tabla muestra los haplotipos de *C5* y *C5AR1* con una frecuencia superior al 5%. ¹Los polimorfismos que componen los haplotipos se encuentran en el siguiente orden: *C5* (rs16910280, rs3815467, rs10156396, rs10818495, rs7868761, rs4310279, rs74971050 y rs10760128); *C5AR1* (rs10853784, rs11673071 y rs11670789).

Resultados

- No se encontraron diferencias significativas en las frecuencias genotípicas y alélicas de *C5* y *C5AR1* entre pacientes con IgAV y controles sanos, ni al estratificar a los pacientes con IgAV según la presencia/ausencia de nefritis (**Tabla 1**).
- Asimismo, al comparar las frecuencias haplotípicas de *C5* y *C5AR1* entre pacientes con IgAV y CS, así como entre pacientes con IgAV estratificados según la gravedad de la enfermedad, no se observaron diferencias significativas (**Tabla 2**).
- Adicionalmente, al estratificar a los pacientes de IgAV en función de otras manifestaciones clínicas (edad de inicio de la enfermedad, presencia/ausencia de manifestaciones articulares y gastrointestinales), no se observaron diferencias significativas en las frecuencias genotípicas, alélicas y haplotípicas de *C5* y *C5AR1*.

Conclusión

Nuestros resultados sugieren que los polimorfismos estudiados de *C5* y *C5AR1* no están implicados en la patogénesis de la IgAV.

