

NLRP3 y CASP1: ¿biomarcadores del diagnóstico diferencial entre vasculitis IgA y nefropatía IgA?

Joao Carlos Batista Liz¹, María Sebastián Mora-Gil¹, Ligia Gabrie^{1,2}, Rafael Gálvez Sánchez^{1,2}, María Teresa Leonardo³, Ana Peñalba³, Belén Sevilla-Pérez⁴, Jose Luis Callejas-Rubio^{5,6}, Luis Caminal-Montero^{7,8}, Javier Narváez⁹, Luis Martín-Penagos^{1,10}, Lara Belmar-Vega^{1,10}, Paz Collado¹¹, Antonio Fernández-Nebro¹², Gisela Díaz-Cordoves¹², Patricia Quiroga Colina¹³, Esther Vicente-Rabaneda¹³, Secundino Cigarrán¹⁴, Jesús Calviño¹⁵, Carmen Cobelo¹⁵, Esteban Rubio-Romero¹⁶, Manuel León Luque¹⁶, Juan María Blanco-Madrigal¹⁷, Eva Galíndez-Agirregoikoa¹⁷, Santos Castañeda¹³, Ricardo Blanco^{1,2}, Verónica Pulito-Cueto¹, Raquel López-Mejías¹

¹IDIVAL, Grupo de Inmunopatología, Santander, España. ²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Servicio de Reumatología, Santander, España, ³Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Servicio de Pediatría, Santander, España. ⁴Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Servicio de Pediatría, Granada, España. ⁵Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Unidad de enfermedades autoinmunes sistémicas, Granada, España. ⁶Instituto de Investigación Biosanitaria Ibs.GRANADA, Granada, España, ⁷Hospital Universitario Central de Asturias, Servicio de Medicina Interna, Oviedo, España. ⁸Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Oviedo, España, ⁹Hospital Universitario de Bellvitge, Servicio de Reumatología, Barcelona, España. ¹⁰Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Servicio de Nefrología, Santander, España. ¹¹Hospital Universitario Severo Ochoa, Servicio de Reumatología, Madrid, España. ¹²Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Servicio de Reumatología, Málaga, España. ¹³Hospital Universitario de La Princesa, Servicio de Reumatología, Madrid, España. ¹⁴Hospital da Costa Burela, Servicio de Nefrología, Lugo, España. ¹⁵Hospital Universitario Lucus Augusti, Servicio de Nefrología, Lugo, España. ¹⁶Hospital Universitario Virgen del Rocío, Servicio de Reumatología, Sevilla, España. ¹⁷Hospital Universitario de Basurto, Unidad de Rumatología, Bilbao, España.

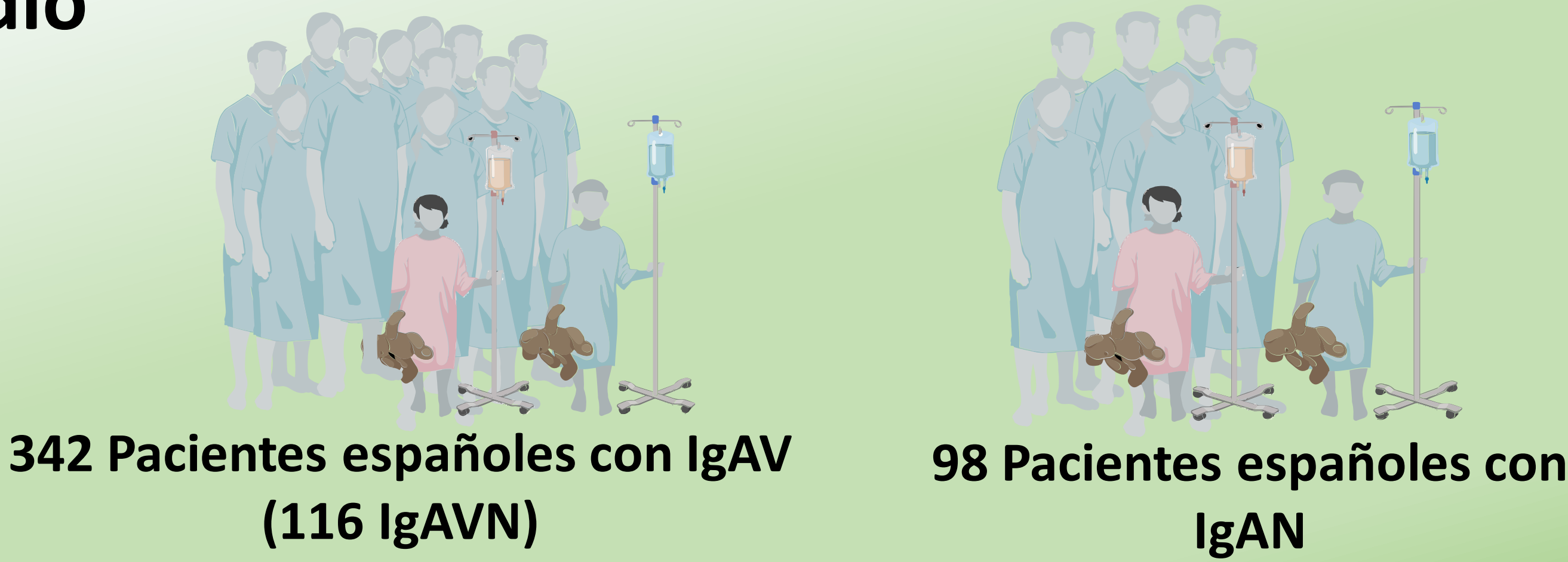
Antecedentes

- La vasculitis IgA (IgAV) y la nefropatía IgA (IgAN) son enfermedades inflamatorias que comparten mecanismos fisiopatológicos^{1,2}. En concreto, se han descrito características fisiopatológicas similares entre los pacientes con IgAV que desarrollan nefritis (IgAVN) y aquellos con IgAN.
- Sin embargo, no se ha determinado si la IgAV es una extensión de la IgAN o una enfermedad distinta.
- La activación de *NLRP3* es una característica común en muchas nefropatías³. *NLRP3* activa la Caspasa 1, cuyos niveles se han relacionado con la lesión renal aguda y la patogénesis de la IgAV^{4,5}.

Objetivo

El objetivo de este trabajo fue evaluar si *NLRP3* y *CASP1* podrían considerarse biomarcadores genéticos para el diagnóstico diferencial de IgAV e IgAN.

Población de estudio



Métodos

Se genotiparon 7 polimorfismos de un único nucleótido asociados a otras enfermedades autoinmunes del gen *NLRP3* y 2 de *CASP1* con sondas TaqMan mediante qPCR.



Tabla 1. Distribución de las frecuencias genotípicas y alélicas de *NLRP3* y *CASP1* en pacientes con IgAV, IgAVN e IgAN.

		Cambio		Genotipos, %(n)			Alelos, %(n)	
<i>Locus</i>	SNP	1/2	Conjunto de muestras	1/1	1/2	2/2	1	2
<i>NLRP3</i>	rs4925648	C/T	IgAV	78,1 (260)	20,4 (68)	1,5 (5)	88,3 (588)	11,7 (78)
			IgAVN	73,0 (31)	25,2 (28)	1,8 (2)	85,6 (190)	14,4 (32)
			IgAN	77,5 (69)	21,4 (19)	1,1 (1)	88,2 (157)	11,8 (21)
	rs4925659	G/A	IgAV	39,0 (132)	43,5 (147)	17,5 (59)	60,8 (411)	39,2 (265)
			IgAVN	41,6 (47)	38,9 (44)	19,5 (22)	61,1 (138)	38,9 (88)
			IgAN	40,7 (37)	41,8 (38)	17,6 (16)	61,5 (112)	38,5 (70)
	rs10159239	A/G	IgAV	27,6 (93)	47,5 (160)	24,9 (84)	51,3 (346)	48,7 (328)
			IgAVN	30,1 (34)	46,0 (52)	23,9 (27)	53,1 (120)	46,9 (106)
			IgAN	22,3 (21)	58,5 (55)	19,2 (18)	51,6 (97)	48,4 (4)
	rs10754558	C/G	IgAV	30,5 (101)	48,0 (159)	21,5 (71)	54,5 (361)	45,5 (301)
			IgAVN	33,6 (37)	45,5 (50)	20,9 (23)	56,4 (124)	43,6 (96)
			IgAN	29,0 (27)	55,9 (52)	15,1 (14)	57,0 (106)	43,0 (80)
	rs4353135	T/G	IgAV	36,7 (119)	47,2 (153)	16,1 (52)	60,3 (391)	39,7 (257)
			IgAVN	39,4 (43)	45,9 (50)	14,7 (16)	62,4 (139)	37,6 (82)
			IgAN	32,9 (29)	58,0 (51)	9,1 (8)	61,9 (109)	38,1 (67)
	rs35829419	C/A	IgAV	92,7 (315)	7,3 (25)	0 (0)	96,3 (655)	3,7 (25)
			IgAVN	92,1 (105)	7,9 (9)	0 (0)	96,0 (219)	4,0 (9)
			IgAN	87,4 (83)	12,6 (12)	0 (0)	93,7 (178)	6,3 (12)
	rs10733113	G/A	IgAV	76,7 (257)	21,5 (72)	1,8 (6)	87,5 (586)	12,5 (84)
			IgAVN	73,6 (81)	24,6 (27)	1,8 (2)	85,9 (189)	14,1 (31)
			IgAN	78,7 (74)	18,1 (17)	3,2 (3)	87,8 (165)	12,2 (23)
<i>CASP1</i>	rs488992	G/A	IgAV	81,7 (259)	17,0 (54)	1,3 (4)	90,2 (572)	9,8 (62)
			IgAVN	77,7 (80)	21,3 (22)	1,0 (1)	88,3 (182)	11,7 (24)
			IgAN	76,5 (65)	23,5 (20)	0 (0)	88,2 (150)	11,8 (20)
	rs501192	C/T	IgAV	73,0 (240)	24,0 (79)	3,0 (10)	85,0 (559)	15,0 (99)
			IgAVN	66,7 (72)	30,5 (33)	2,8 (3)	81,9 (177)	18,1 (39)
			IgAN	68,1 (62)	30,8 (28)	1,1 (1)	83,5 (152)	16,5 (30)

IgAV: vasculitis IgA, IgAN: nefropatía IgA; SNP: polimorfismo de un único nucleótido, IgAVN: vasculitis IgA con nefritis.

Tabla 2. Distribución de las frecuencias haplotípicas de *NLRP3* y *CASP1* en pacientes con IgAV, IgAVN e IgAN.

<i>Locus</i>	Haplotipo ¹	Conjunto de muestras	%(n)
<i>NLRP3</i>	CAACTCG	IgAV	21,8 (147)
		IgAVN	22,1 (50)
		IgAN	27,4 (52)
	CGGGGCG	IgAV	21,2 (143)
		IgAVN	21,9 (50)
		IgAN	20,7 (39)
	CGGGTCG	IgAV	13,9 (94)
		IgAVN	11,3 (26)
		IgAN	10,4 (20)
	CGACTCG	IgAV	6,8 (46)
		IgAVN	7,7 (17)
		IgAN	7,5 (14)
	TAACTCG	IgAV	6,8 (46)
		IgAVN	9,5 (21)
		IgAN	5,5 (10)
<i>CASP1</i>	GC	IgAV	85,0 (563)
		IgAVN	82,0 (179)
		IgAN	83,6 (154)
	AT	IgAV	9,8 (65)
		IgAVN	11,0 (24)
		IgAN	11,6 (21)
	GT	IgAV	5,2 (35)
		IgAVN	7,0 (15)
		IgAN	4,7 (9)

La tabla muestra los haplotipos de *NLRP3* y *CASP1* con una frecuencia superior al 5%, ¹Los polimorfismos que componen los haplotipos se encuentran en el siguiente orden: *NLRP3* (rs4925648, rs4925659, rs10159239, rs10754558, rs4353135, rs35829419 y rs10733113); *CASP1* (rs488992 y rs501192), IgAV: vasculitis IgA, IgAVN: vasculitis IgA con nefritis, IgAN: nefropatía IgA.

Resultados

- No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias genotípicas y alélicas de *NLRP3* y *CASP1* entre los pacientes con IgAV y los pacientes con IgAN (**tabla 1**).
- Tampoco se observaron diferencias significativas en las frecuencias genotípicas y alélicas de *NLRP3* y *CASP1* al comparar los pacientes con IgAVN con los pacientes con IgAN (**tabla 1**).
- Se obtuvo el mismo resultado al comparar las frecuencias haplotípicas de *NLRP3* y *CASP1* de los pacientes con IgAV frente a aquellos con IgAN, así como entre pacientes con IgAVN frente a pacientes con IgAN (**tabla 2**).

Conclusión

Nuestros resultados sugieren que ni *NLRP3* ni *CASP1* son útiles para discriminar entre IgAV e IgAN, ni entre IgAVN e IgAN, lo que indica que estas enfermedades podrían ser similares en el contexto del inflammasoma.

