

Posibles biomarcadores detectados por RNA-seq en artritis reumatoide humana: revisión sistemática

Jairo Javier Jattin Balcázar¹, Daniel Felipe Galeano Sánchez¹, Gerardo Quintana López¹

¹Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá, Bogotá, Colombia

Antecedentes

La artritis reumatoide (RA) es una enfermedad autoinmune sistémica que consiste en la destrucción de huesos y cartílagos en las articulaciones por parte del sistema inmunológico (1). Para reducir la morbilidad de esta enfermedad, es necesario brindar un tratamiento oportuno, y para ello, es menester comprender la enfermedad temprana y su progresión (2).

A pesar de los múltiples avances clínicos y científicos, los estudios aún no han logrado identificar marcadores precisos y adecuados, que, por ejemplo, permitan predecir la respuesta al tratamiento (3). Por ello, se han propuesto nuevas tecnologías, como el análisis del transcriptoma, para estudiar y predecir la progresión de la enfermedad y el efecto del tratamiento (4) en AR.

Para estudiar el transcriptoma, se ha recurrido a la secuenciación de ARN, o RNA-seq (5), cuya aplicación en AR ya ha permitido caracterizar nuevas subpoblaciones celulares (6) y por ello, ha suscitado interés para establecer nuevos biomarcadores (7), aunque es necesario sintetizar la evidencia disponible.

Objetivo

Desarrollar una revisión sistemática de la literatura de estudios basados en RNA-seq en AR de humanos en búsqueda de genes expresados diferencialmente (DEGs) como potenciales biomarcadores de actividad de la enfermedad y de predicción de respuesta al tratamiento.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura de estudios de RNA-seq en AR humana utilizando las bases de datos Embase, PubMed, Web of Science, Scopus y Cochrane. Se utilizó Rayyan (8) para compilar los resultados y se discriminaron los 5 principales genes diferencialmente expresados (DEGs) sobreexpresados y reprimidos. La calidad de los estudios se evaluó según los criterios dispuestos por el Joanna Briggs Institute para estudios experimentales no aleatorizados (9). Finalmente, se analizaron las vías de enriquecimiento.

Resultados

DEGs

Se obtuvieron 7496 artículos en las bases de datos, seleccionando 79 artículos que involucraban a 2423 individuos. Se determinó que los DEG eran al menos 38125, pero se detectaron 255 y 124 DEG regulados al alza y a la baja después de filtrar entre los 5 principales para cada categoría. La mayoría de los biomarcadores descritos estaban relacionados con la progresión de la enfermedad (61%), mientras que los análisis y tejidos más comunes estudiados fueron análisis de componentes principales (52%) y sangre (39%), respectivamente. Se encontró que la expresión de CD20, CTLA4, CXCL9, IL18RAP, IL-6, SOCS2 y TNF se modifica después de la intervención terapéutica (figura 1), lo que sugiere que estos son indicadores de actividad de la enfermedad y posible fracaso terapéutico y, por lo tanto, las moléculas podrían constituir biomarcadores potenciales en la AR.

Vías de enriquecimiento

Se observó el enriquecimiento de 294 vías, donde las más reportadas se relacionaron con el metabolismo de los ácidos grasos, la respuesta inmune y el sistema inmune seguido de sistema inmunológico adaptativo, y apoptosis, entre otras (tabla 1).

Referencias

1. Ding Q, Hu W, Wang R, Yang Q, Zhu M, Li M, et al. Signaling pathways in rheumatoid arthritis: implications for targeted therapy. *Sig Transduct Target Ther*. 2023;8(1):68; 2. Cai Y, Zhang J, Liang J, Xiao M, Zhang G, Jing Z, et al. The Burden of Rheumatoid Arthritis: Findings from the 2019 Global Burden of Diseases Study and Forecasts for 2030 by Bayesian Age-Period-Cohort Analysis. *JCM*. 2023;12(4):1291; 3. Conti V, Corbi G, Costantino M, De Bellis E, Manzo V, Sellitto C, et al. Biomarkers to Personalize the Treatment of Rheumatoid Arthritis: Focus on Autoantibodies and Pharmacogenetics. *Biomolecules*. 2020;10(12):1672; 4. Sumitomo S, Nagafuchi Y, Tsuchida Y, Tsuchiya H, Ota M, Ishigaki K, et al. Transcriptome analysis of peripheral blood from patients with rheumatoid arthritis: a systematic review. *Inflamm Regen*. 2018;38(1):21; 5. Ji F, Sadreyev RI. RNA-seq: Basic Bioinformatics Analysis. *CP Molecular Biology*. 2018;124(1):e68; 6. Nagafuchi Y, Yanaoka H, Fujio K. Lessons From Transcriptome Analysis of Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. el 18 de mayo de 2022;13:857269; 7. Jiang Y, Zhong S, He S, Weng J, Liu L, Ye Y, et al. Biomarkers (mRNAs and non-coding RNAs) for the diagnosis and prognosis of rheumatoid arthritis. *Front Immunol*. el 1 de febrero de 2023;14:1087925; 8. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210; 9. JBI Manual for Evidence Synthesis [Internet]. JBI; 2020 [citado el 17 de enero de 2024]. Disponible en: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL>

Conclusión

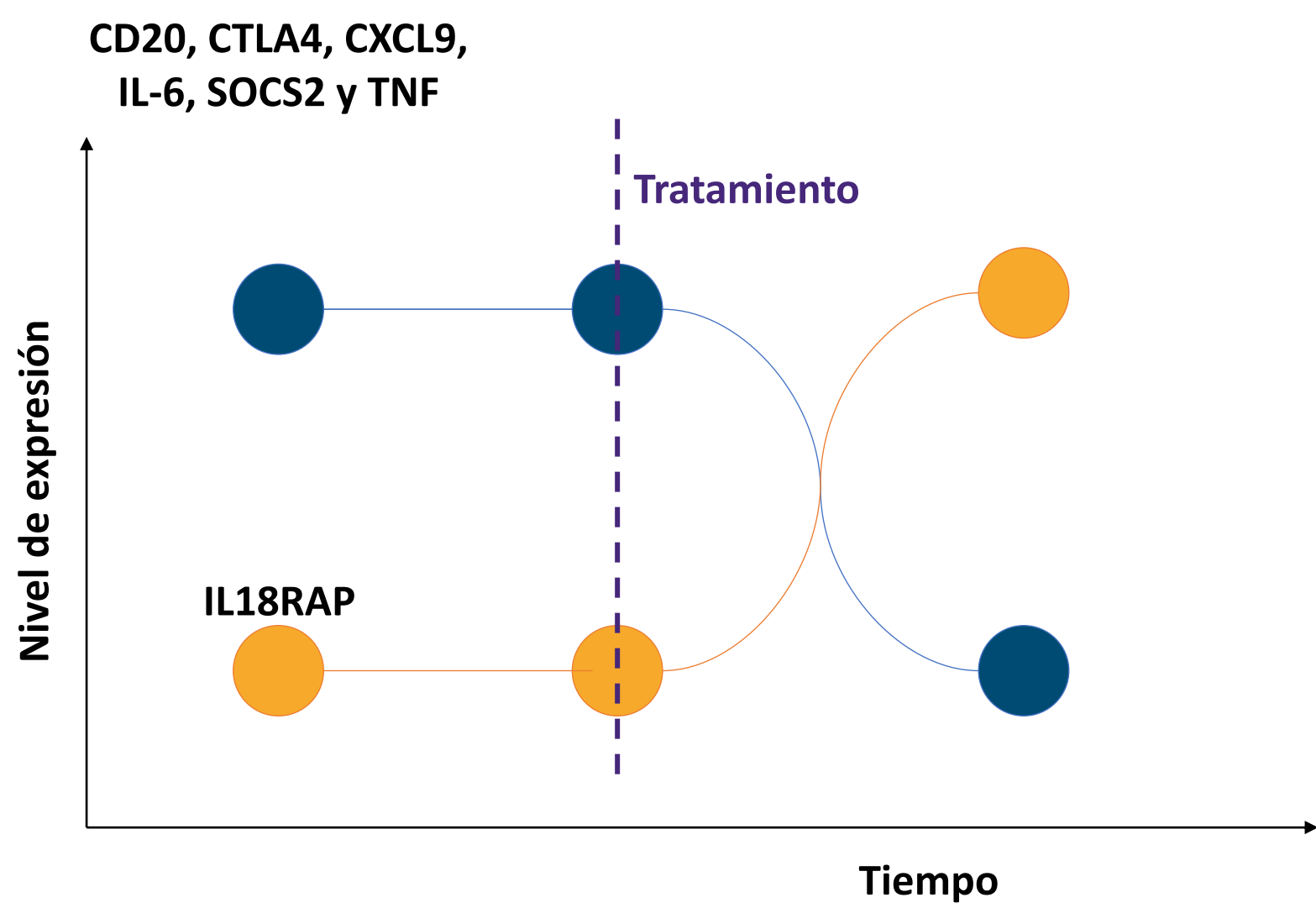
La investigación de biomarcadores mediante RNA-seq puede permitir sustentar eventos moleculares para comprender mejor la progresión de la enfermedad y el impacto del tratamiento, donde CD20, CTLA4, CXCL9, IL18RAP, IL-6, SOCS2 y TNF podrían tener un papel relevante que debe estudiarse en otras instancias experimentales clínicas.

Tabla 1. Principales vías enriquecidas

Vía	Observaciones
Metabolismo de los ácidos grasos	3
Respuesta inmune	
Sistema inmune	
Procesos del sistema inmune	
Fosforilación oxidativa	
Señalización del receptor de células T	

Elaboración: autor.

Figura 1. Representación de los cambios en la expresión génica diferencial pre y post tratamiento.



Elaboración: autor.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad Nacional de Colombia sede Bogotá.

