

Joao Carlos Batista Liz¹, Laura Carmen Terron Camero², Iván Fernández Rengel^{2,3}, María Teresa Leonardo⁴, Ana Peñalba⁴, Luis Martín-Penagos^{1,5}, Lara Belmar-Vega^{1,5}, Cristina Gomez-Fernandez^{1,6}, Ligia Gabrie^{1,7}, Rafael Galvez^{1,7}, Luis Caminal-Montero⁸, Ana Turrión⁹, Diego de Argila¹⁰, Esther F. Vicente Rabaneda¹¹, Belén Sevilla-Pérez¹², José Luis Callejas-Rubio¹³, Eduardo Andrés-León², Santos Castañeda¹¹, Ricardo Blanco^{1,7}, Verónica Pulito-Cueto¹, Raquel López-Mejías¹

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

Introducción

- La **vasculitis mediada por IgA (IgAV)** es una enfermedad inflamatoria caracterizada por el depósito de **inmunocomplejos** en las paredes de los **vasos sanguíneos de pequeño calibre**, compuestos por **IgA1 anormalmente glicosilada** producida por linfocitos B [1].
- La **nefritis** es la característica más grave de esta enfermedad [2] y constituye su **principal causa de morbilidad y mortalidad** a largo plazo, así como su principal factor pronóstico [3].
- Sin embargo, hasta la fecha, el **diagnóstico definitivo de nefritis en la IgAV requiere de biopsia renal**, que es una **técnica dinámica, invasiva y de difícil interpretación** [4].
- Así, la identificación de **biomarcadores sensibles, específicos y no invasivos** de daño renal en la IgAV ha suscitado un interés creciente en la última década.

Objetivo

Determinar por primera vez el papel del perfil transcriptómico de linfocitos B periféricos en el desarrollo del daño renal en los pacientes con IgAV y si puede considerarse como un biomarcador del pronóstico en la IgAV.

Métodos

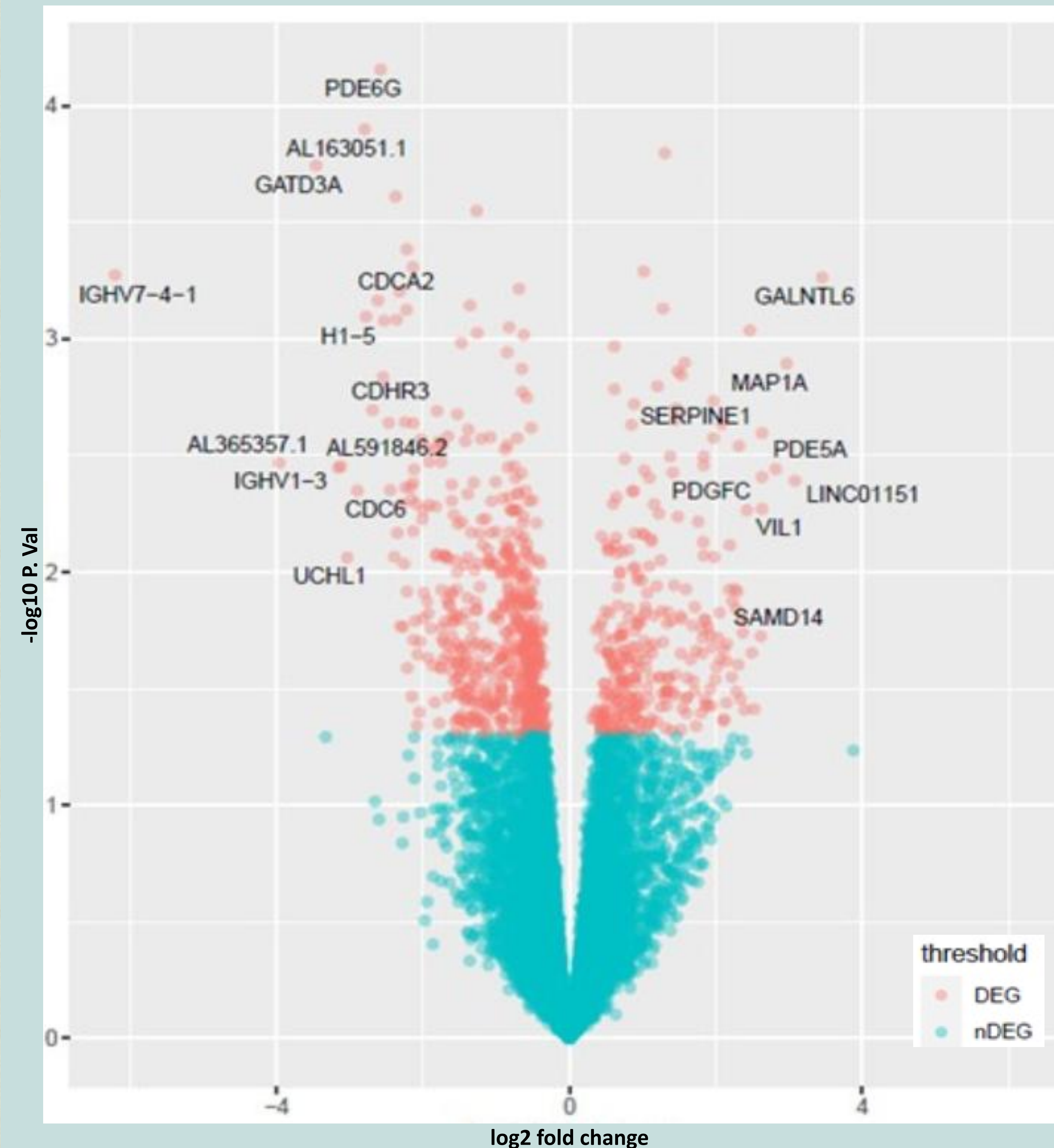
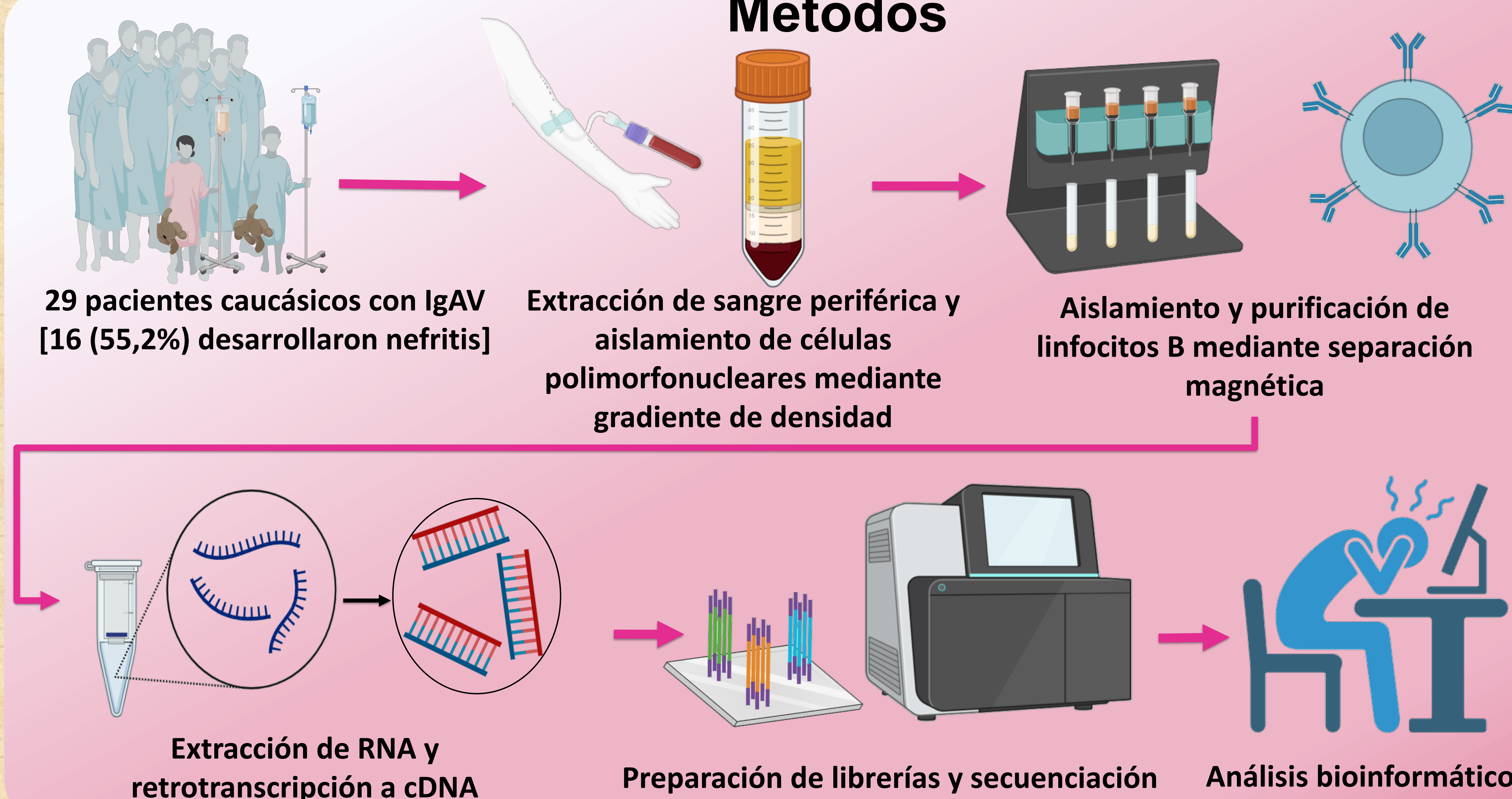


Figura 1: Volcano plot que muestra los genes diferencialmente expresados (DEGs) en el estudio del transcriptoma entre pacientes con IgAV con y sin nefritis. El eje Y representa el valor de significancia estadística como $-\log_{10}$ (p-valor), mientras que el eje X indica el cambio en la expresión génica como \log_2 (fold-change). Los genes significativamente regulados al alza y a la baja se destacan en color rojo, mientras que los genes no significativos se muestran en azul.

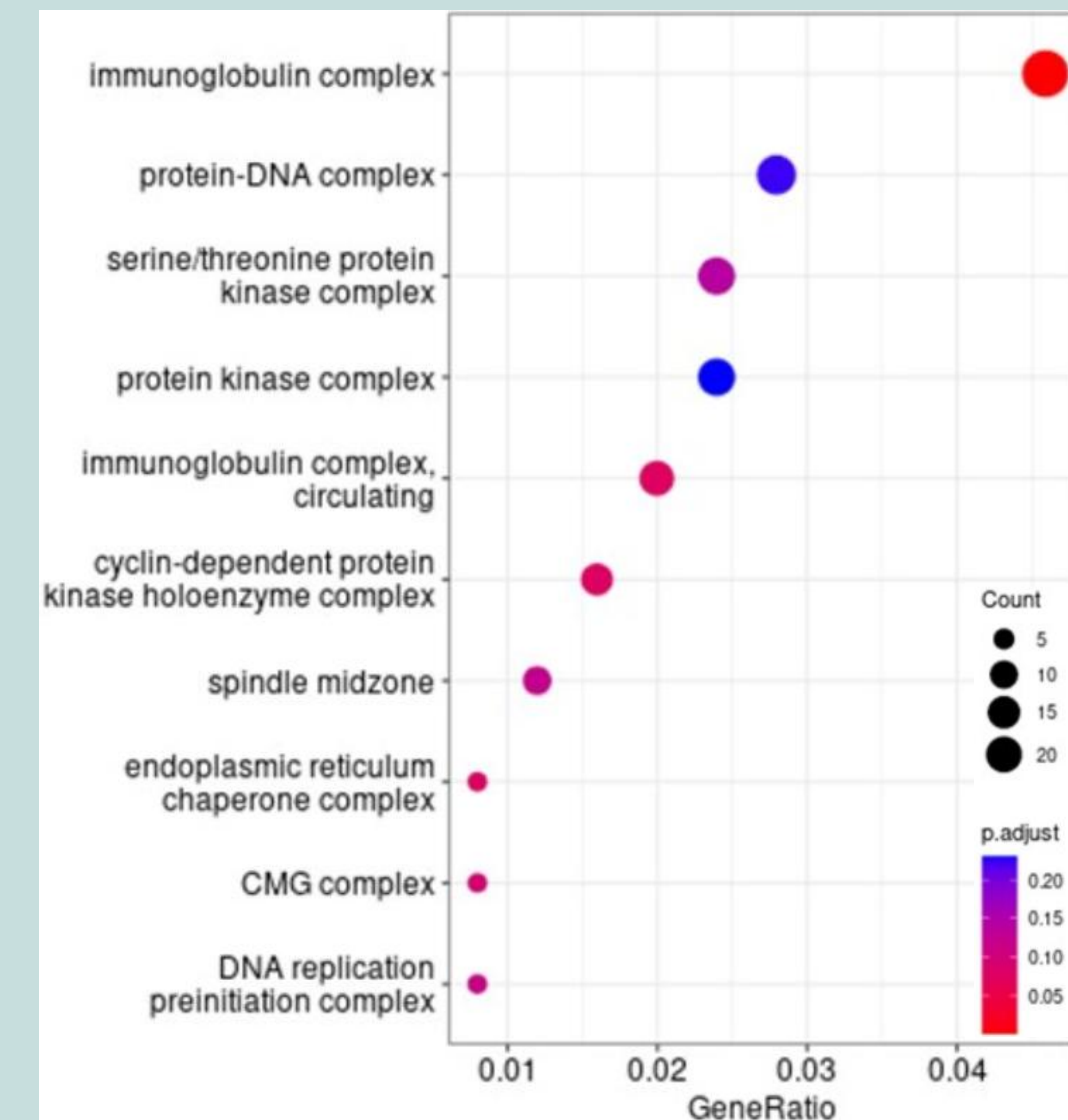


Figura 2: Análisis de enriquecimiento de ontología génica (*Gene Ontology*, GO) de procesos biológicos en genes diferencialmente expresados (DEGs) entre pacientes con IgAV con y sin nefritis. El eje Y muestra las rutas biológicas enriquecidas, mientras que el eje X representa la proporción de genes asociados a cada ruta (*GeneRatio*). El tamaño de los puntos indica el número de genes asociados a cada término GO (*Count*), y el color representa el valor de P ajustado (*p-adjust*), con un gradiente de azul (mayor) a rojo (menor).

- Se revelaron profundas alteraciones en el perfil transcriptómico de las células B de los pacientes con IgAV con nefritis en comparación con aquellos pacientes sin nefritis, se observaron **672 genes diferencialmente expresados (DEG)** en todo el genoma entre estos grupos de individuos.
- Entre ellos, ***GALNTL6*** (gen que codifica una molécula implicada en la **glicosilación de las proteínas**), ***MAP1A***, ***SERPINE1***, ***PDE5A*** y ***PDGFC***, se encontraron entre los **DEGs sobreexpresados** más significativos (**Figura 1**).
- Por el contrario, ***PDE6G***, ***GATD3A*** y ***CDCA2*** se encontraban entre los **DEGs infraexpresados** más significativos (**Figura 1**).
- A través del **análisis de ontología genética (GO)** de estos datos, se observó un **enriquecimiento en diversos componentes celulares**, destacando el complejo de **inmunoglobulinas** (**Figura 2**).

Conclusiones

Nuestros resultados señalan al perfil transcriptómico de las células B como biomarcador de daño renal en la IgAV, destacando su posible utilidad en la práctica clínica diaria como una herramienta adicional, no invasiva, para el diagnóstico de nefritis en esta vasculitis.