

Joao Carlos Batista Liz¹, María Sebastián Mora-Gil¹, María Teresa Leonardo Cabello², Ana Peñalba Citores², Ligia Gabrie^{1, 3}, Rafael Gálvez-Sánchez^{1, 3}, Luis Martín-Penagos^{1, 4}, Paz Collado⁵, Antonio Fernández Nebro⁶, Gisela Díaz Cordoves⁶, Luis Caminal-Montero⁷, Ana Isabel Turrión⁸, Esteban Rubio-Romero⁹, Manuel León Luque⁹, Belén Sevilla-Pérez¹⁰, José Luis Callejas¹¹, Francisco Javier Narváez Garcia¹², Paz Floranes Elorza¹³, Esther Vicente-Rabaneda^{13, 14}, Juan María Blanco-Madrigal¹⁵, Eva Galíndez-Agirregoikoa¹⁵, Santos Castañeda^{13, 14}, Ricardo Blanco^{1, 3}, Verónica Pulito-Cueto¹, Raquel López-Mejías¹.

¹Instituto de Investigaciones Sanitarias Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Inmunopatología, Santander, España; ²Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Pediatría, Santander, España; ³Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Reumatología, Santander, España; ⁴Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Nefrología, Santander, España; ⁵Hospital Universitario Severo Ochoa, Reumatología, Madrid, España; ⁶Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Reumatología, Málaga, España; ⁷Hospital Universitario Central de Asturias, Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA), Medicina Interna, Asturias, España; ⁸Hospital Universitario Virgen de la Vega, Reumatología, Salamanca, España; ⁹Hospital Universitario Virgen del Rocío, Reumatología, Sevilla, España; ¹⁰Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Pediatría, Granada, España; ¹¹Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Granada, España; ¹²Hospital Universitario de Bellvitge, Reumatología, Barcelona, España; ¹³Hospital Universitario de La Princesa, IIS-Princesa, Reumatología, Madrid, España; ¹⁴Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España; ¹⁵Hospital Universitario de Basurto, Reumatología, Bilbao, España.

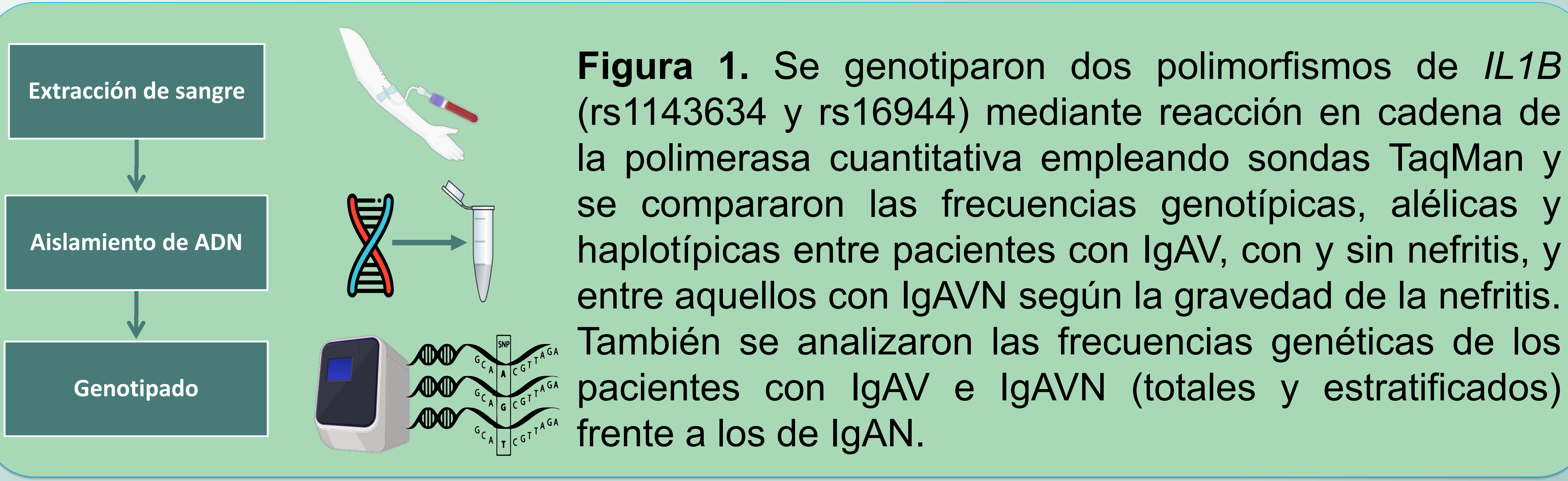
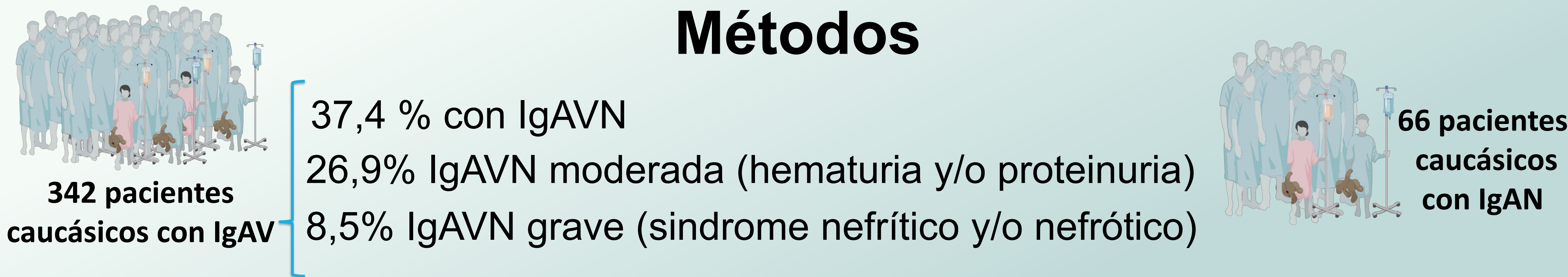
Introducción

- La **vasculitis IgA (IgAV)** es una enfermedad inflamatoria sistémica cuya **manifestación clínica más grave y potencialmente mortal es la nefritis (IgAVN)**, la cual puede desembocar en daño renal crónico, enfermedad renal terminal y necesidad de diálisis y trasplante [1].
- Asimismo, la **nefropatía por IgA (IgAN)** es una patología **indistinguible de la IgAVN en ausencia** de manifestaciones sistémicas, aunque sus pacientes presentan un **peor pronóstico** [1].
- Actualmente, **no existen biomarcadores para la identificación precoz o el pronóstico** de la IgAVN y su diagnóstico definitivo requiere de técnicas invasivas como la biopsia renal.
- En este contexto, **IL-1b es una citoquina inflamatoria y polimorfismos en el gen** que la codifica (***IL1B***) se han relacionado previamente con **manifestaciones renales graves en la IgAV** [2] y con otras patologías renales inflamatorias o autoinmunes [3].

Objetivo

Determinar si los polimorfismos de *IL1B* podrían ser útiles como biomarcadores genéticos para el diagnóstico y pronóstico del daño renal en la IgAV.

Métodos



Referencias: [1] Semin Immunopathol. 2021; 43:729–738; [2] Clin Exp Rheumatol. 2016; 34(3 Suppl 97):S84-8; [3] Cytokine. 1998 ;10(12):9848.

Resultados

Tabla 1. Comparación de las frecuencias de genotipos, alelos y haplotipos de *IL1B* entre pacientes con IgAV, IgAVN e IgAN.

	rs1143634					rs16944					Haplotipos ¹ , %2n		
	Genotipos, %n			Alelos, %2n		Genotipos, %n			Alelos, %2n				
Grupos de muestras	GG	GA	AA	G	A	GG	GA	AA	G	A	GG	GA	AG
IgAVN	71.1 (91)	26.6 (34)	2.3 (3)	84.4 (216)	15.6 (40)	46.9 (60)	42.2 (54)	10.9 (14)	68.0 (174)	32.0 (82)	56.6 (145)	27.7 (71)	11.3 (29)
IgAV Sin Nefritis	62.8 (128)	33.8 (69)	3.4 (7)	79.7 (325)	2.03 (83)	44.6 (91)	47.1 (96)	8.3 (17)	68.1 (278)	31.9 (130)	49.4 (202)	30.3 (124)	18.7 (77)
P	—	0.14	0.47	—	0.13	—	0.50	0.58	—	0.96	—	0.22	0.0075*
OR [95% CI]	Ref.	0.69[0.41—1.146]	0.60[0.10—2.73]	Ref.	0.73[0.47—1.12]	Ref.	0.85[0.52—1.40]	1.25[0.53—2.92]	Ref.	1.00[0.71—1.43]	Ref.	0.80[0.55—1.16]	0.52[0.31—0.86]
IgAVN Grave	65.5 (19)	31.0 (9)	3.45 (1)	81.0 (47)	19. (11)	34.5 (10)	55.2 (16)	10.3 (3)	62.1 (36)	37.9 (22)	49.2 (29)	31.8 (19)	12.9 (8)
IgAVN Moderada	73.9 (68)	25.0 (23)	1.1 (1)	86.4 (159)	13.6 (25)	48.9 (45)	40.2 (37)	10.9 (10)	69.0 (127)	31.0 (57)	58.70 (108)	27.7 (51)	10.3 (19)
P	—	0.48	0.35	—	0.32	—	0.15	0.69	—	0.33	—	0.34	0.34
OR [95% CI]	Ref.	1.40[0.55—3.55]	3.58[0.20—61.77]	Ref.	1.49[0.68—3.26]	Ref.	1.95[0.78—4.86]	1.35[0.30—5.89]	Ref.	1.36[0.73—2.53]	Ref.	0.72[0.35—1.50]	0.63[0.24—1.87]
IgAV	66.1 (226)	31.0 (106)	2.92 (10)	81.6 (558)	18.4 (126)	45.3 (155)	45.0 (154)	9.7 (33)	67.8 (464)	32.2 (220)	52.4 (359)	29.2 (200)	15.4 (106)
IgAN	60.6 (40)	37.9 (25)	1.5 (1)	79.6 (105)	20.4 (27)	43.9 (29)	48.5 (32)	7.6 (5)	68.2 (90)	31.8 (42)	52.9 (70)	26.7 (35)	15.3 (20)
P	—	0.31	0.59	—	0.58	—	0.71	0.69	—	0.94	—	0.63	0.91
OR [95% CI]	Ref.	0.75[0.42—1.36]	1.77[0.24—78.7]	Ref.	0.88[0.54—1.46]	Ref.	0.90[0.50—1.62]	1.23[0.43—4.39]	Ref.	1.02[0.67—1.55]	Ref.	1.11[0.70—1.79]	1.03[0.559—1.88]
IgAVN	71.1 (91)	26.6 (34)	2.3 (3)	84.4 (216)	15.6 (40)	46.9 (60)	42.2 (54)	10.9 (14)	68.0 (174)	32.0 (82)	56.6 (145)	27.7 (71)	11.3 (29)
IgAN	60.6 (40)	37.9 (25)	1.5 (1)	79.6 (105)	20.4 (27)	43.9 (29)	48.5 (32)	7.6 (5)	68.2 (90)	31.8 (42)	52.9 (70)	26.7 (35)	15.3 (20)
P	—	0.11	0.81	—	0.23	—	0.52	0.59	—	0.97	—	0.93	0.27
OR [95% CI]	Ref.	0.60[0.30—1.19]	1.32[0.10—70.9]	Ref.	0.72[0.41—1.29]	Ref.	0.82[0.42—1.59]	1.35[0.41—5.26]	Ref.	1.01[0.63—1.63]	Ref.	0.98[0.58—1.66]	0.70[0.35—1.41]
IgAVN Moderada	73.9 (68)	25.0 (23)	1.1 (1)	86.4 (159)	13.6 (25)	48.9 (45)	40.2 (37)	10.9 (10)	69.0 (127)	31.0 (57)	58.70 (108)	27.7 (51)	10.3 (19)
IgAN	60.6 (40)	37.9 (25)	1.5 (1)	79.6 (105)	20.4 (27)	43.9 (29)	48.5 (32)	7.6 (5)	68.2 (90)	31.8 (42)	52.9 (70)	26.7 (35)	15.3 (20)
P	—	0.08	0.71	—	0.11	—	0.39	0.67	—	0.87	—	0.83	0.17
OR [95% CI]	Ref.	0.54[0.27—1.09]	0.59[0.03—9.80]	Ref.	0.61[0.34—1.11]	Ref.	0.75[0.38—1.45]	1.29[0.40—4.19]	Ref.	0.96[0.59—1.56]	Ref.	0.94[0.54—1.66]	0.62[0.29—1.31]
IgAVN Grave	65.5 (19)	31.0 (9)	3.45 (1)	81.0 (47)	19. (11)	34.5 (10)	55.2 (16)	10.3 (3)	62.1 (36)	37.9 (22)	49.2 (29)	31.8 (19)	12.9 (8)
IgAN	60.6 (40)	37.9 (25)	1.5 (1)	79.6 (105)	20.4 (27)	43.9 (29)	48.5 (32)	7.6 (5)	68.2 (90)	31.8 (42)	52.9 (70)	26.7 (35)	15.3 (20)
P	—	0.56	0.60	—	0.81	—	0.44	0.50	—	0.41	—	0.45	0.94
OR [95% CI]	Ref.	0.76[0.29—1.95]	2.11[0.12—36.6]	Ref.	0.91[0.42—1.99]	Ref.	1.45[0.56—3.73]	1.74[0.34—8.85]	Ref.	1.31[0.69—2.50]	Ref.	1.31[0.60—2.81]	0.97[0.32—2.62]

IgAV: vasculitis IgA; IgAVN: nefritis por IgAV; IgAN: nefropatía IgA. ¹La tabla muestra los haplotipos de *IL1B* con una frecuencia superior al 5% dispuestos en el siguiente orden: rs1143634 y rs16944. *La significación estadística se perdió tras corregir por comparaciones múltiples mediante el método de Benjamini-Hochberg para una tasa de falsos descubrimientos (FDR) del 5%.

- No se encontraron diferencias** estadísticamente significativas en las frecuencias alélicas y genotípicas de *IL1B* rs1143634 y rs16944 **entre los pacientes con IgAV sin nefritis e IgAVN**, así como entre los **pacientes de IgAVN estratificados** según la gravedad de la nefritis (**Tabla 1**).
- Asimismo, **no se encontraron diferencias** estadísticamente significativas en las frecuencias genotípicas y alélicas al comparar toda la cohorte de **pacientes con IgAV y con IgAVN frente a aquellos con IgAN** (**Tabla 1**).
- Además, **entre pacientes de IgAVN moderados y graves**, y aquellos con **IgAN no se observaron diferencias** estadísticamente significativas en sus frecuencias genotípicas y alélicas (**Tabla 1**).
- Finalmente, **no se observaron diferencias** significativas en las **frecuencias haplotípicas** cuando se compararon entre los grupos antes descritos (**Tabla 1**).

Conclusiones

Los polimorfismos de *IL1B* evaluados en el presente estudio no parecen estar implicados en el desarrollo o la gravedad de las manifestaciones renales en la IgAV.

Financiación: Fondo de Investigaciones Sanitarias (PI18/00042, PI21/00042 y PI24/00382) (ISCIII-FEDER); JCBL: PFIS (ISCIII-FSE) (FI22/00020); VP-C NVAL23/02 (IDIVAL); RL-M: Miguel Servet II (ISCIII-FSE) (CPII21/00004).