# Secuenciación de nueva generación: Desenmarañando el papel de la genética en el lupus.

ANA LAURA HERNÁNDEZ LEDESMA, ALEJANDRA ZAYAS DEL MORAL, ALEJANDRA MEDINA RIVERA

## ¿Qué es el lupus?

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune en la cual el sistema inmune pierde la capacidad de distinguir entre componentes propios y extraños, generando una respuesta inmunitaria errónea que ataca compuestos endógenos, como el DNA de nuestras células, a los cuales llamaremos autoantígenos. Esta respuesta descontrolada tiene el potencial de atacar y dañar distintos tejidos y órganos, generando una amplia variedad de síntomas, (ej. fatiga, dolor articular y lesiones en la piel); lo que provoca que las manifestaciones entre personas con LES sean muy diversas.

La alta heterogeneidad en los síntomas dificulta establecer métodos para un diagnóstico temprano; impactando fuertemente el manejo de la enfermedad y la calidad de vida de la persona con LES. Durante los últimos años, los científicos se han enfocado en identificar biomarcadores: moléculas, estructuras o mecanismos biológicos que pueden ser medidos y que reflejan los procesos del cuerpo. La identificación de biomarcadores específicos para una patología permite el diseño de estrategias de diagnóstico temprano e incluso pueden ayudar a predecir y/o monitorear factores clínicos como la actividad de la enfermedad o la respuesta al tratamiento.

Se estima que el LES afecta entre 20 y 70 personas por cada 100,000 habitantes a nivel mundial; siendo la mayoría mujeres, en una razón de 9 por cada hombre. El comienzo de los síntomas suele presentarse entre los 20 y los 40 años, etapa clave, lo que puede desencadenar problemas psicosociales y socioeconómicos. Además, se ha observado que personas con ancestrías asiáticas, africanas o hispanas presentan un mayor riesgo, prevalencia, mortalidad y severidad de síntomas.

## ¿Cómo se asocian nuestros genes con el LES?

Aun cuando no se han logrado establecer los mecanismos exactos que desencadenan el LES, sabemos que convergen factores genéticos y ambientales. Si bien, no sigue un patrón de herencia monogénica, no está determinada por un solo gen, diversos estudios han permitido dimensionar la importancia de la contribución genética a su desarrollo. Investigaciones enfocadas a casos familiares han permitido estimar una heredabilidad de entre 43% y 66%.

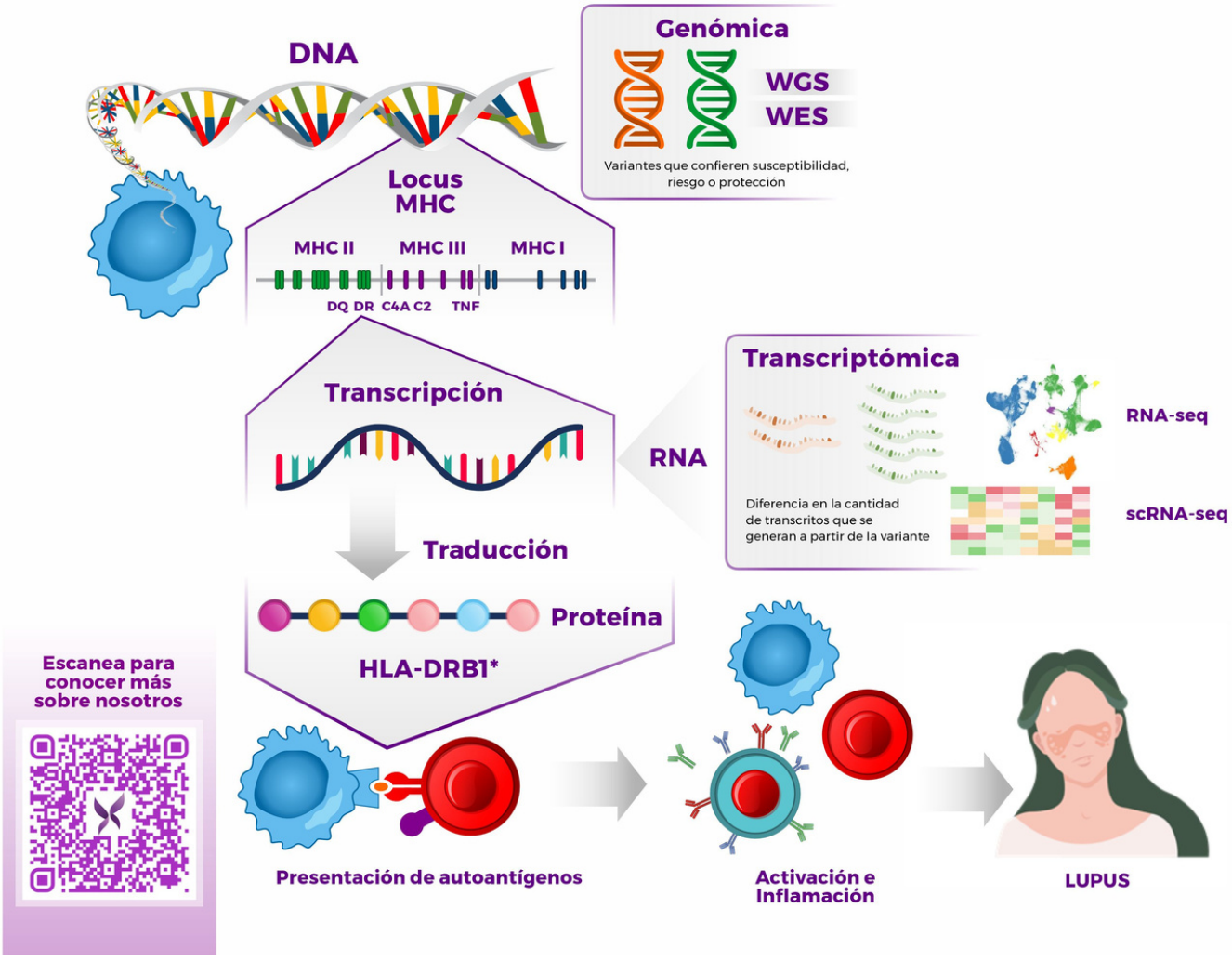
Estudios de asociación de genoma completo (GWAS, por sus siglas en inglés), y algunos otros abordajes, han permitido asociar más de 100 loci, regiones del DNA, con el LES; identificando genes de susceptibilidad y riesgo para desarrollarlo o con su pronóstico. El de mayor interés ha sido el Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), región del cromosoma 6 que incluye genes con funciones importantes para el sistema inmunitario como los genes del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA) que

participan en la presentación de antígenos, moléculas que potencialmente pueden generar una respuesta inmune; también incluye al factor de necrosis tumoral que favorece la inflamación, además de genes asociados al sistema del complemento que ayudan a remover restos celulares para evitar que sean reconocidos por el sistema inmune, pero que en LES no trabajan de manera adecuada.

Otros genes no pertenecientes al MHC pero que se han asociado con el LES incluyen factores reguladores del interferón (IRFs) como IRF5 e IRF7, el gen de la proteína tirosina fosfatasa no receptora de tipo 22 (PTPN22) y genes estimulados por interferón (ISGs, por sus siglas en inglés); todos involucrados en la vía de señalización del interferón (IFN) que regula inflamación y activación del sistema inmunitario.

## Herramientas de Secuenciación de Nueva Generación aplicadas al estudio del LES

En nuestro DNA existen segmentos, genes, que contienen las instrucciones necesarias para formar las proteínas en nuestro cuerpo y lograr que funcione adecuadamente, algo similar a un manual de instrucciones. A partir de estos genes se generan copias, transcritos, de RNA, un proceso llamado transcripción, los cuáles servirán como guía para sintetizar proteínas, otro proceso llamado traducción.




Aplicaciones potenciales de las tecnologías NGS en el estudio de mecanismos inmunológicos en LES.

A veces estás instrucciones cambian, por herencia o aleatoriamente, lo que genera variantes genéticas. La mayoría de las veces estos cambios no afectarán la función del gen o tendrán un efecto inofensivo en las características de la persona, como el color de ojos o el tipo de sangre; sin embargo, algunas pueden influir en la salud, llegando a ser consideradas variantes de susceptibilidad o riesgo para una enfermedad.

El creciente desarrollo e implementación de herramientas de secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) nos han permitido indagar más en la contribución de las variantes genéticas al desarrollo y evolución de diferentes procesos biológicos.

Estrategias como la secuenciación de genoma completo (WGS, por sus siglas en inglés) o de regiones específicas del genoma que codifican proteínas (WES, por sus siglas en inglés) permiten identificar la presencia de variantes genéticas asociadas con una enfermedad. Por su parte, las tecnologías de secuenciación de RNA (RNA-seq) permiten explorar la expresión de genes y sus cambios bajo ciertas condiciones, además de identificar la contribución de ciertos tipos de RNA que, si bien no generan transcritos, regulan otras regiones del genoma. El desarrollo de la secuenciación de RNA de célula única (scRNA-seq) nos ha permitido ir un poco más allá y conocer las poblaciones celulares involucradas en procesos biológicos específicos, así como los perfiles de expresión únicos que cada una presenta.

En el caso del LES, los análisis de WGS han permitido identificar variantes de susceptibilidad, como las asociadas con el gen IRF2 o con el HLA en adultos y con los genes C1QC, SLC7A7 y STAT1 en casos pediátricos. También se han logrado asociar más de 30 genes con casos monogénicos, aquellos en los que una variante puede por sí sola ocasionar sintomatología de LES. Por otra parte, estudios de RNA-seq han asociado la expresión de ciertos genes con el desarrollo del LES y con algunas manifestaciones como la nefritis o con la respuesta a tratamientos; entre estos destacan aquellos considerados como ISGs.

Los avances derivados de estos estudios han permitido plantear el diseño de paneles de expresión génica para la identificación del riesgo de desarrollar el LES, favoreciendo un diagnóstico temprano; además de facilitar el monitoreo de la respuesta al tratamiento, al reflejar cómo cambia la expresión de genes. A nivel terapéutico se logró la remisión de 5 personas, que no respondían a tratamientos clásicos y presentaban afectación orgánica, al aplicar terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T). En esta terapia se toman células T del individuo y se modifican genéticamente para reconocer la molécula CD19, identificada mediante NGS como un biomarcador; posteriormente estas células son reinsertadas en el individuo, en donde reconocen y eliminan células B (que expresan CD19). Esta terapia logró disminuir síntomas y mantuvo una remisión durante al menos un año.

## ¿Qué estamos haciendo en México?

De acuerdo con el Instituto Mexicano del Seguro Social, el LES afecta a 20 de cada 100,000 habitantes, aunque se han reportado prevalencias más altas en algunas regiones. Se han identificado variantes de susceptibilidad en nuestra población, especialmente en el HLA, sin embargo, la contribución de estas y otras variantes genéticas al LES en nuestra población permanecen poco exploradas.

El Registro Mexicano de Lupus (https://lupusrgmx.liigh.unam.mx/) tiene como

uno de sus objetivos estudiar la diversidad genética en células inmunes, así como identificar las variantes y mecanismos genéticos asociados a la manifestación clínica del LES en nuestra población. Este conocimiento nos permitirá proponer estrategias de diagnóstico, seguimiento y tratamiento específicas a las características y necesidades nacionales.

## REFERENCIAS


1. Narváez J. Med Clin (Elsevier). 155(11):494–501 (2020). DOI: 10.1016/j.medcli.2020.05.009
2. Ma Y, et. al. Genom. Proteom. Bioinform. (Elsevier) 13: 242–249 (2015). DOI: 10.1016/j.gpb.2015.09.004
3. Demkova K, et. al. Rheumatology (Oxford) 62: i15–i21 (2023). DOI: 10.1093/rheumatology/keac695
4. Juárez-Melchor D, et. al. Reumatol Clin (Elsevier) 18:614-620 (2022). DOI: 10.1016/j.reuma.2021.08.003


## AUTORAS


Ana Laura Hernández-Ledesma
Laboratorio Internacional de Investigación sobre el Genoma Humano, UNAM. Querétaro, México.

Alejandra Zayas del Moral
Centro de Ciencias Genómicas, UNAM. Morelos, México.

**Alejandra Medina-Rivera**
Laboratorio Internacional de Investigación sobre el Genoma Humano, UNAM. Querétaro, México.
Contacto: amedina@liigh.unam.mx