



P103 - Perfiles transcriptómicos en monocitos de pacientes con lupus eritematoso sistémico pediátrico y de edad adulta: implicaciones en la patogenia de la enfermedad

R. Roldán Molina, A.M. Patiño-Trives, I.C. Aranda-Valera, M.Á. Aguirre Zamorano, L. Pérez-Sánchez, C. Pérez-Sánchez, M. Luque Tevar, I. Arias de la Rosa, M.C. Ábalos-Aguilera, D. Ruiz, M. Espinosa, N. Barbarroja, E. Collantes-Estévez y R. López-Pedraza

IMIBIC/Hospital Reina Sofía/Universidad de Córdoba.

Resumen

Objetivos: Identificar y caracterizar firmas moleculares distintivas entre pacientes con lupus eritematoso sistémico pediátrico (LESp) y LES de inicio en edad adulta (LESa), así como su implicación en la fisiopatología de la enfermedad.

Métodos: Se evaluaron 44 sujetos, distribuidos en dos grupos de estudio: 1) 11 pacientes LESp (edad media al diagnóstico: 12 años) y 11 donantes sanos en edad pediátrica (DSp) emparejados por edad y sexo; 2) 11 pacientes LESa (edad media al diagnóstico: 24 años) y 11 donantes sanos adultos (DSa), de edad y sexo similares. El análisis del transcriptoma a partir de ARN total purificado de monocitos aislados de sangre periférica, se realizó utilizando la plataforma nCounter array (Nanostring). La categorización funcional de genes alterados se realizó utilizando el software Gene Ontology enrichment (GEO) y se seleccionaron un conjunto de ellos para validación por RT-PCR en todos los sujetos. Se evaluaron perfiles inflamatorios y de NETosis en suero mediante ensayo multiplex y kits específicos. Finalmente, se realizaron estudios de correlación y asociación entre variables clínicas y analíticas.

Resultados: El array de expresión génica permitió identificar 279 genes alterados en monocitos de LESp frente a DSp. Los análisis de enriquecimiento mostraron que dichos genes se hallaban involucrados en la ruta del interferón, señalización mediada por citoquinas, regulación del proceso apoptótico y señalización mediada por NF-kappaB. Comparativamente, menos de la mitad de genes (130) se encontraron alterados en monocitos de LESa frente a DSa. Dichos genes se hallaron implicados en vías de señalización mediada por citoquinas, regulación positiva de la quimiotaxis de neutrófilos y regulación positiva de la coagulación sanguínea. El análisis comparativo de genes alterados en ambos grupos de estudio reveló 19 genes incrementados frente a DS. Los niveles de expresión de dichos genes se hallaban mucho más elevados en LESp que en LESa en relación a sus respectivos grupos control. Adicionalmente, el análisis GEO demostró que dichos genes constituían la firma de interferón y se hallaban asociados a glomerulonefritis. Los estudios de correlación/asociación mostraron que la expresión alterada de dichos genes se relacionaba con variables clínicas de modo específico en cada grupo de estudio: en la cohorte LESp, niveles elevados de IFI27 se asociaron con presencia nefropatía y correlacionaron con SLEDAI, títulos de anti-dsDNA e índice aterogénico, mientras que SIGLEC1 y GMPR correlacionaron negativamente con niveles

reducidos de C4. Por el contrario, en la cohorte LESa, la afectación renal se asoció con un aumento en los niveles de IFI44, IFIT1 y RSAD2, correlacionados a su vez con SLEDAI y títulos de anti-dsDNA, mientras que IFITM1 y RSAD2 correlacionaron negativamente con valores séricos reducidos de C3. En paralelo, se identificó un perfil inflamatorio y de productos de NETosis ligado a la afectación renal en estos pacientes, con firmas específicas y distintivas entre las cohortes de LESP y LESa.

Conclusiones: El análisis de expresión génica ha permitido la identificación de perfiles moleculares distintivos en monocitos de pacientes LESP vs LESa. Los pacientes LESP muestran una mayor deregulación génica, en la que destaca la sobreexpresión de la firma del interferón, asociada a una mayor actividad de la enfermedad y al desarrollo de nefropatía lúpica.

Financiado por ISCIII (PI18/0837 y RIER RD16/0012/0015), cofinanciado con FEDER.