



# Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



## Editorial

### Genética del lupus eritematoso generalizado. ¿Qué se sabe y a dónde se va?

#### Systemic lupus erythematosus. «What do we know and where are we heading?»

Marta Eugenia Alarcón Riquelme<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Department of Genetics and Pathology, Universidad de Uppsala, Uppsala, Suecia

<sup>b</sup> Oklahoma Medical Research Foundation, Ciudad de Oklahoma, Oklahoma, Estados Unidos

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

On-line el 28 de mayo de 2009

Durante los últimos 2 años se ha dado una explosión de hallazgos genéticos. Se han identificado los principales genes de varias enfermedades complejas, como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn, etc. Se entiende por enfermedades complejas aquéllas en las que el medio ambiente interactúa de manera desconocida con los genes de susceptibilidad, lo que da lugar a la expresión clínica de una enfermedad. En comparación con la artritis reumatoide, ya no hay duda de que en el lupus eritematoso sistémico (LES) la identificación de los genes de susceptibilidad ha sido más eficaz. En los años anteriores a esta explosión de ciencia, los resultados eran verdaderamente decepcionantes y los genetistas no sabían cómo continuar, pero ahora se ha dado rienda suelta a la imaginación.

Desde hace muchos años, se sabe que el LES tiene un componente genético importante: más de un 8% de las mujeres con LES tiene un familiar de primer o de segundo grado con la enfermedad<sup>1</sup>. Todo ha comenzado por el acceso, aunque en un principio costoso, de los microarreglos para la detección de polimorfismos bialélicos o de SNP (*single nucleotide polymorphisms* 'polimorfismos mononucleotídicos'). Estos polimorfismos son los mismos que antes se conocían como polimorfismos de enzimas de restricción; sin embargo, los nuevos métodos de secuenciación del ADN genómico han permitido descubrir más de 3 millones de estos SNP en el genoma humano<sup>2</sup>. En un principio era posible tipificar unos 10.000 SNP, pero hoy en día se puede tipificar cerca de 1 millón utilizando únicamente 200 ng de ADN genómico de un individuo<sup>3</sup>.

Los primeros estudios que aparecieron se reportaron en enfermedades con un componente genético mucho más pequeño que el del LES (por ejemplo, la diabetes mellitus de tipo 1 y de tipo 2), pero en las que la prevalencia de la enfermedad era más alta, como en la artritis reumatoide<sup>4-10</sup>. Para detectar los genes de susceptibilidad, la tecnología no tiene límites y el cuello de botella ahora se encuentra en las muestras: su número y su caracterización

clínica adecuada. ¿Pero qué se está buscando? Si con un número determinado de muestras se ha podido detectar un gran número de genes, ¿no se lo tiene todo? El problema principal es que los estudios de asociación que utilizan miles de SNP tienden a dar resultados falsos positivos (error tipo I)<sup>11,12</sup>. Es más, un 5% de todos los datos que hayan dado un resultado estadísticamente significativo serán falsos, por lo que será necesario confirmar estos resultados. Así, aunque se tenga un estudio del genoma completo de asociación con 1.000 sujetos y 1.000 controles y se hayan detectado cerca de 20.000 SNP significativos, deben confirmarse éstos con nuevos grupos de sujetos; generalmente, debe ser un número 3 veces mayor que en el estudio original para poder considerar el hallazgo como realmente válido. De allí la ayuda que se necesita por parte de los grupos clínicos en la colección de muestras de sujetos. El segundo problema es que se han encontrado los genes en la población europea caucásica, en la que la enfermedad es menos grave. Algunos grupos de investigación están comenzando a estudiar a otros grupos poblacionales, en especial a individuos con mezcla europea y de indígena americano, africano y asiático. En el caso de estas poblaciones mezcladas, el fenómeno de estratificación de la población puede ser un factor de error tipo 1 y puede dificultar la identificación precisa de los genes de susceptibilidad. Aun así, hoy en día hay técnicas estadísticas que, combinadas con el uso de miles de SNP, pueden detectar esta estratificación y corregirla al excluir a los individuos que desde el punto de vista genético no corresponden al grupo que se está estudiando, aunque sus rasgos físicos así lo aparenten<sup>13</sup>. Una vez más, el límite principal es el número de muestras, pues al corregir la estratificación dentro de un grupo poblacional mezclado, queda únicamente una porción de los individuos.

Entonces, ¿cómo se resumen los hallazgos recientes del LES?

Se tienen los genes que ya se conocían del LES. Todos éstos se descubrieron en estudios de genes candidatos, entre éstos el *HLA DRB1*, aunque está claro que aún no se sabe con certeza si se trata de este gen o de otros genes en desequilibrio de enlace con éste dentro de la región del complejo mayor de histocompatibilidad. Recientemente se ha sugerido que dentro del complejo mayor de

Correo electrónico: marta.alarcon@genpat.uu.se

histocompatibilidad hay por lo menos 2 genes de susceptibilidad del LES: tal vez uno sea el *HLA DRB1* y el otro, cercano al *HLA* clase I<sup>14</sup>. Los genes de los receptores del fragmento Fc (FR) de las inmunoglobulinas también se han estudiado desde hace varios años, aunque los datos siempre fueron algo controvertidos. Los estudios recientes del genoma han confirmado tanto el complejo mayor de histocompatibilidad como la región de los receptores de la porción Fc, especialmente el gen *FCGR1IA*<sup>15-17</sup>. Esta región genómica es complicada, ya que hay numerosas deleciones así como duplicaciones de los genes que allí se localizan.

Asimismo, el gen del interferón tipo I *IRF5* se halló en un estudio de genes candidatos para la vía del interferón. Posiblemente, este gen sea uno de los más importantes en el LES<sup>18-20</sup>, después del complejo mayor de histocompatibilidad. De manera significativa, *IRF5* puede ser el gen más importante en las poblaciones con mezcla indígena de Norteamérica y de Latinoamérica, ya que el complejo mayor de histocompatibilidad no parece estar fuertemente asociado al LES en estas poblaciones. Su origen en estas poblaciones parece ser europeo, y luego se transmitió en el mestizaje. El *IRF5* se ha confirmado claramente en varios estudios<sup>18-20</sup>.

En los estudios del genoma se descubrieron varios genes, entre éstos se puede destacar el gen *ITGAM*, o la integrina alfa-M (también conocida como Mac-1, CD11b o CR3), molécula ya conocida desde el punto de vista de la fisiopatología del LES, aunque los detalles moleculares de los mecanismos detrás de la susceptibilidad genética se desconocen. De manera muy interesante, se identificaron en estudios separados 2 genes expresados exclusivamente en las células B: *BLK* y *BANK1*. El gen *BLK* es una tirosina cinasa y el gen *BANK1* es un adaptador que moviliza moléculas dentro de la célula para regular la señalización intracelular de éstas; además, estos genes pueden explicar la hiperactividad de las células B en el LES<sup>15-17</sup>.

La lista de genes que se ha sugerido también puede desempeñar un papel en la susceptibilidad al LES y, si bien es muy larga, aún falta corroborar varios de éstos. Mientras tanto, falta entender cómo interactúan los genes entre sí o con el medio ambiente. Esto es lo que queda por descubrir, así como los mecanismos por los que un 90% de los casos de LES se presentan en mujeres.

## Bibliografía

- Alarcón-Segovia D, Alarcón-Riquelme ME, Cardiel MH, Caeiro F, Massardo L, Villa AR, et al. Familial aggregation of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other autoimmune diseases in 1,177 lupus patients from the GLADEL cohort. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1138-47.
- Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature.* 2007;449:851-61.
- Kruglyak L. Power tools for human genetics. *Nat Genet.* 2005.
- Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science.* 2006;314:1461-3.
- Evans DM, Cardon LR. Genome-wide association: A promising start to a long race. *Trends Genet.* 2006;22:350-4.
- Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R, et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nat Genet.* 2006;38:617-9.
- The Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC). Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature.* 2007;447:661-78.
- Plenge RM, Cotsapas C, Davies L, et al. Two independent alleles at 6q23 associated with risk of rheumatoid arthritis. *Nat Genet.* 2007;39:1477-82.
- Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science.* 2007;316:1331-6.
- Zeggini E, Scott LJ, Saxena R, et al. Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2008;40:638-45.
- De Bakker PI, Yelensky R, Pe'er I, et al. Efficiency and power in genetic association studies. *Nat Genet.* 2005;37:1217-23.
- Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Genet.* 2005;6:95-108.
- Price AL, Patterson NJ, Plenge RM, et al. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nat Genet.* 2006;38:904-9.
- Fernando MM, Stevens CR, Sabeti PC, et al. Identification of two independent risk factors for lupus within the MHC in United Kingdom families. *PLoS Genet.* 2007;3:e192.
- Harley JB, Alarcón-Riquelme ME, Criswell LA, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in *ITGAM*, *PXK*, *KIAA1542* and other loci. *Nat Genet.* 2008;40:204-10.
- Hom G, Graham RR, Modrek B, et al. Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13-BLK and *ITGAM-ITGAX*. *N Engl J Med.* 2008;358:900-9.
- Kozyrev SV, Abelson AK, Wojcik J, et al. Functional variants in the B-cell gene *BANK1* are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2008;40:211-6.
- Sigurdsson S, Nordmark G, Goring HH, et al. Polymorphisms in the tyrosine kinase 2 and interferon regulatory factor 5 genes are associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Hum Genet.* 2005;76.
- Graham RR, Kozyrev SV, Baechler EC, et al. A common haplotype of interferon regulatory factor 5 (*IRF5*) regulates splicing and expression and is associated with increased risk of systemic lupus erythematosus. *Nat Genet.* 2006;38:550-5.
- Reddy MV, Velázquez-Cruz R, Baca V, et al. Genetic association of *IRF5* with SLE in Mexicans: Higher frequency of the risk haplotype and its homozygosity than Europeans. *Hum Genet.* 2007;121:721-7.