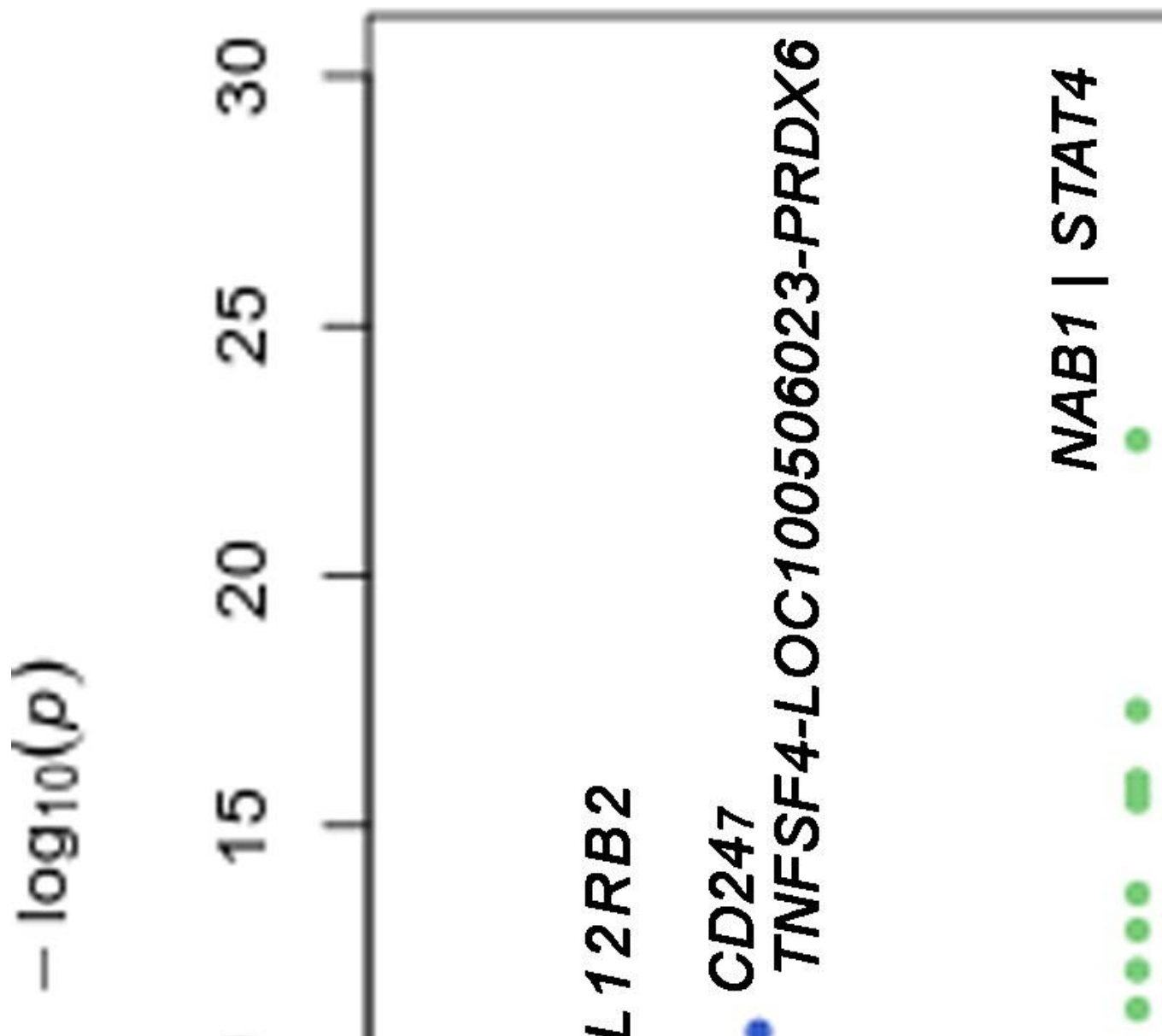


▪ ATRÁS

◦ Premio Extraordinario de Doctorado 2016-17 (Ciencias de la Salud)

## NEW FINDINGS IN THE GENETIC LANDSCAPE OF SYSTEMIC SCLEROSIS



Fuente: <https://escuelaposgrado.ugr.es/doctorado/escuelas/edcs/pages/premios-extraordinarios/201617/elena-lopez-isac/index>

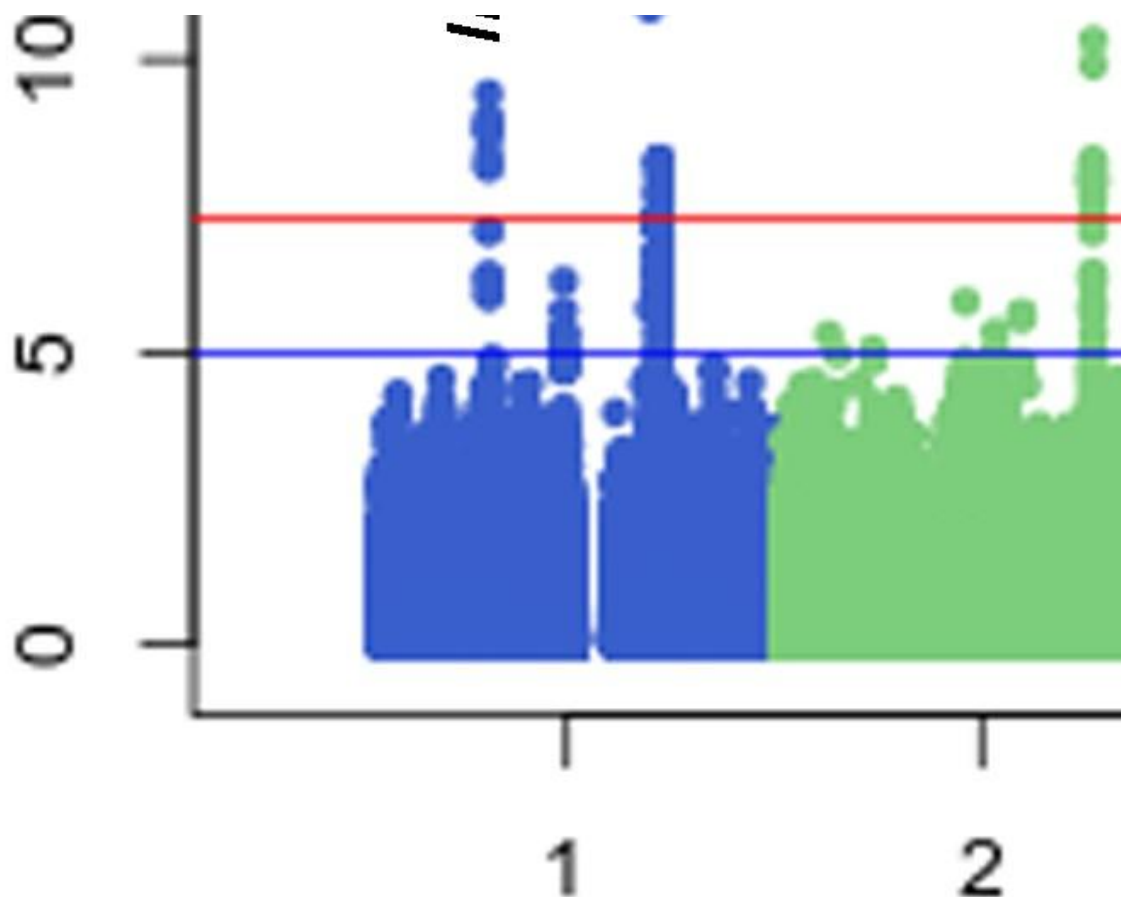


Figura tipo Manhattan en la que se representan las regiones genéticas (loci) de susceptibilidad asociadas a la esclerodermia o esclerosis sistémica. Tomado de Lopez-Isac et al., Nat Commun, 2019.

## Resumen

La esclerosis sistémica o esclerodermia (SSc) es una enfermedad autoinmune compleja, caracterizada por un desequilibrio de la respuesta inmunológica, alteraciones vasculares y fibrosis tanto en la piel como en órganos internos. Las causas que la desencadenan no son conocidas en su totalidad, pero se sabe que están implicados factores genéticos y ambientales. Esta Tesis Doctoral se centró en el estudio del mapa genético que subyace a la susceptibilidad a padecer esta enfermedad. Para ello, llevamos a cabo estudios de asociación genética caso-control, en los que se analizó la asociación de marcadores tipo SNPs (del inglés, single-nucleotide polymorphism) con la SSc y que nos ayudan a identificar las regiones del genoma, o loci, implicados en la susceptibilidad a la enfermedad. De este modo, se pudieron describir tres nuevos loci de riesgo: PPARG, IL12RB1 y TYK2. Estos tres genes presentan implicaciones para el conocimiento de las vías patogénicas que subyacen a la SSc. En primer lugar, el gen PPARG codifica una proteína con una potente actividad anti-fibrótica. En segundo lugar, el hallazgo de IL12RB1 y TYK2, refuerzan el importante papel de la ruta de la IL-12 e IL-23 en la SSc, lo que sugiere que esta vía molecular podría ser interesante como nueva diana terapéutica para la enfermedad. Es importante resaltar que ya existen fármacos inhibidores de esta vía de señalización que están siendo utilizados en el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes, como la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn. Por otro lado, también se estudió la relación genética entre la SSc y una enfermedad clínicamente relacionada, la artritis reumatoide (RA), identificando a la ruta del interferón tipo I y de la interleucina 12 como las principales vías etiopatogénicas comunes a SSc y RA. Cabe destacar que el conocimiento de vías moleculares comunes a distintas enfermedades aporta ventajas clínicas ya que proporciona soporte para el reposicionamiento de fármacos.

Al ser una enfermedad rara, a lo largo de la tesis se realizaron grandes esfuerzos colaborativos con científicos y clínicos a nivel nacional e internacional que nos permitieron contar con una cohorte de pacientes suficientemente representativa, llegando a alcanzar cerca de 10,000 pacientes procedentes de distintos países de Europa, Estados Unidos y Australia, constituyendo así la cohorte de SSc más amplia a nivel mundial. El resultado final fue poder llevar a cabo el estudio genético de SSc más robusto publicado hasta el momento, en que se identificaron 13 nuevos loci de riesgo.

El estudio del componente genético de las enfermedades complejas ayuda a conocer la biología de la enfermedad y a generar modelos de predicción de riesgo, a la identificación de marcadores genéticos de diagnóstico y pronóstico, y a la identificación de nuevas dianas terapéuticas.

## Algunas aportaciones importantes

López-Isac E, Campillo-Davo D, Bossini-Castillo L, Guerra SG, Assassi S, Simeón CP, Carreira P, Ortego-Centeno N, García de la Peña P; Spanish Scleroderma Group, Beretta L, Santaniello A, Bellocchi C, Lunardi C, Moroncini G, Gabrielli A, Riemekasten G, Witte T, Hunzelmann N, Kreuter A, Distler JH, Voskuyl AE, de Vries-Bouwstra J, Herrick A, Worthington J, Denton CP, Fonseca C, Radstake TR, Mayes MD, Martín J. Influence of TYK2 in systemic sclerosis susceptibility: a new locus in the IL-12 pathway. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(8):1521-6

López-Isac E, Martín JE, Assassi S, Simeón CP, Carreira P, Ortego-Centeno N, Freire M, Beltrán E, Narváez J, Alegre-Sancho JJ; Spanish Scleroderma Group, Fernández-Gutiérrez B, Balsa A, Ortiz AM, González-Gay MA, Beretta L, Santaniello A, Bellocchi C, Lunardi C, Moroncini G, Gabrielli A, Witte T, Hunzelmann N, Distler JH, Riekemasten G, van der Helm-van Mil AH, de Vries-Bouwstra J, Magro-Checa C, Voskuyl AE, Vonk MC, Molberg Ø, Merriman T, Hesselstrand R, Nordin A, Padyukov L, Herrick A, Eyre S, Koeleman BP, Denton CP, Fonseca C, Radstake TR, Worthington J, Mayes MD, Martín J. Brief Report: IRF4 Newly Identified as a Common Susceptibility Locus for Systemic Sclerosis and Rheumatoid Arthritis in a Cross-Disease Meta-Analysis of Genome-Wide Association Studies. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(9):2338-44

López-Isac E, Acosta-Herrera M, Kerick M, Assassi S, Satpathy AT, Granja J, Mumbach MR, Beretta L, Simeón CP, Carreira P, Ortego-Centeno N, Castellvi I, Bossini-Castillo L, Carmona FD, Orozco G, Hunzelmann N, Distler JHW, Franke A, Lunardi C, Moroncini G, Gabrielli A, de Vries-Bouwstra J, Wijmenga C, Koeleman BPC, Nordin A, Padyukov L, Hoffmann-Vold AM, Lie B; European Scleroderma Group†, Proudman S, Stevens W, Nikpour M; Australian Scleroderma Interest Group (ASIG), Vyse T, Herrick AL, Worthington J, Denton CP, Allanore Y, Brown MA, Radstake TRDJ, Fonseca C, Chang HY, Mayes MD, Martin J. GWAS for systemic sclerosis identifies multiple risk loci and highlights fibrotic and vasculopathy pathways. *Nat Commun*. 2019;10(1):4955.