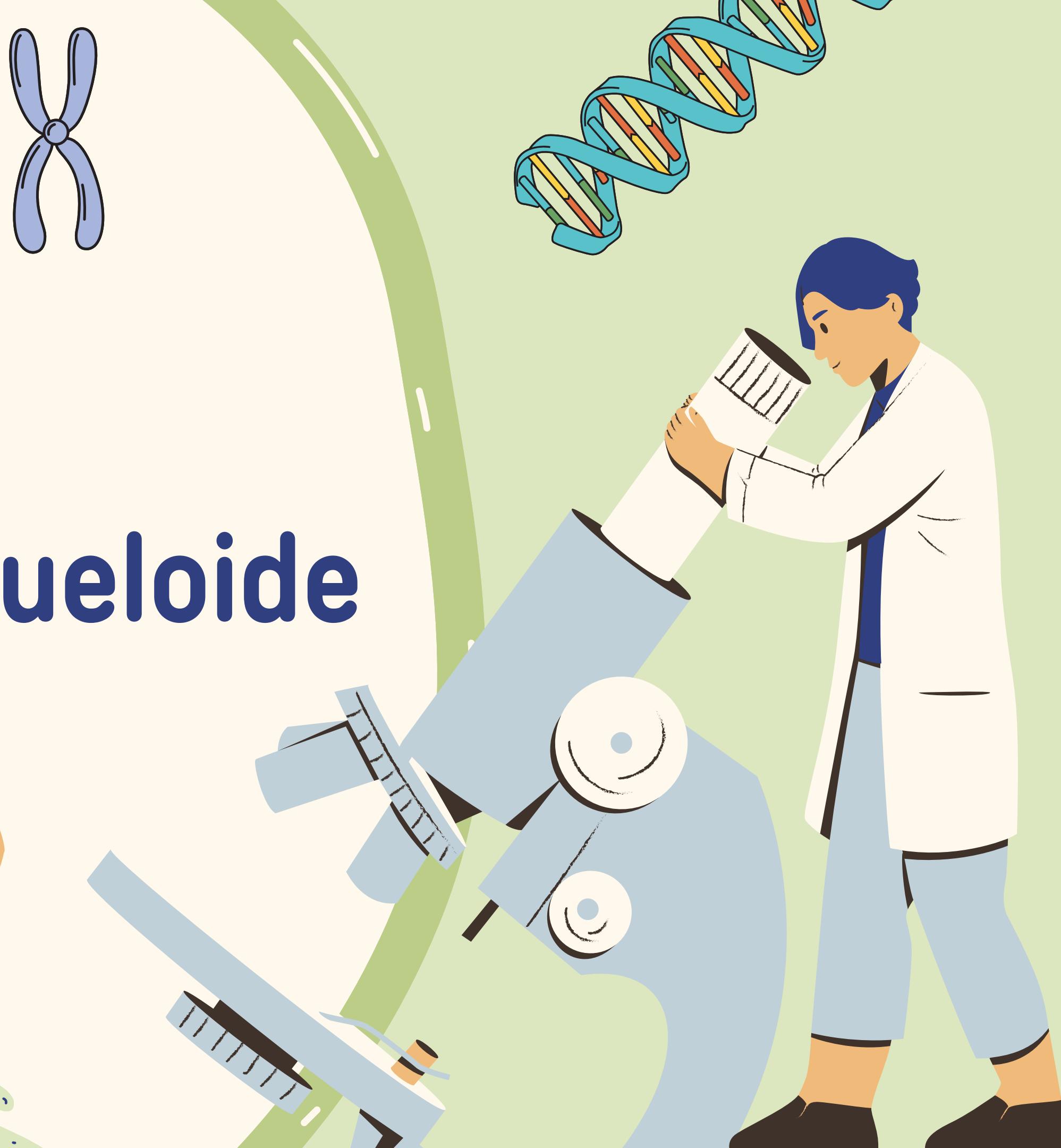


Proyecto EBI

Enfermedad de queloide

Grupo 6-Natalia Duarte, Mariana
Gamboa, Christian Romero



Pregunta de investigación

¿Cómo puede la variación genética humana explicar la mayor prevalencia de cicatrices queloides en ciertos grupos étnicos?



¿Qué es la enfermedad queloide?

Crecimiento excesivo del tejido cicatricial que se extiende más allá de la herida original



(Shih et al., 2010)



Síntomas

- Cicatrices gruesas e irregulares
- Tamaño variado, según el tamaño de la lesión original
- Piel brillante, sin pelo, grumosa y elevada
- Textura variada, de suave a firme y gomosa
- Color rojizo, marrón o morado, según el color de la piel
- Picazón y malestar



(Shaheen, 2017)

Causas

- No existe modelo genético completo
- Proliferación excesiva de fibroblastos
- Exceso de colágeno (falta de degradación)
- Excede límites de cicatriz normal





Factores de riesgo



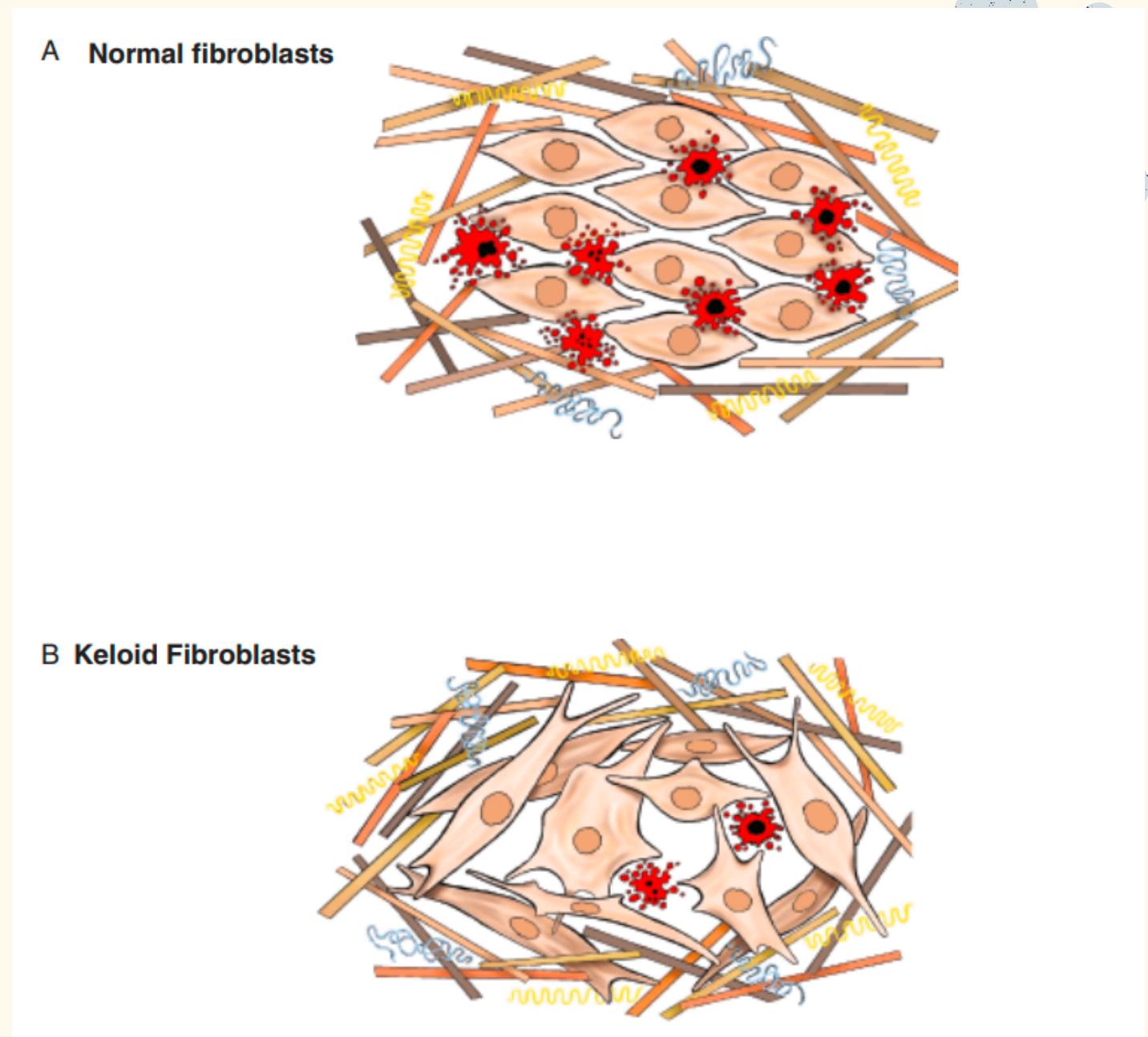
- Tener piel de color oscuro
- Antecedentes personales y/o familiares (factores genéticos)
- Tener menos de 30 años
- Grandes diferencias entre poblaciones

Fibroblastos

Tipo de células que contribuye a la formación de tejido conectivo secretan colágeno y juegan rol importante en la cicatrización de heridas.

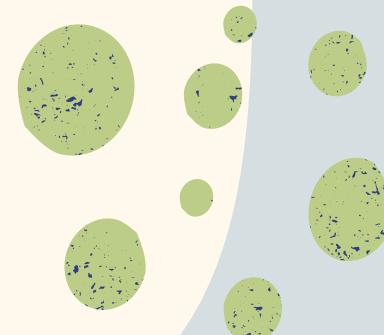
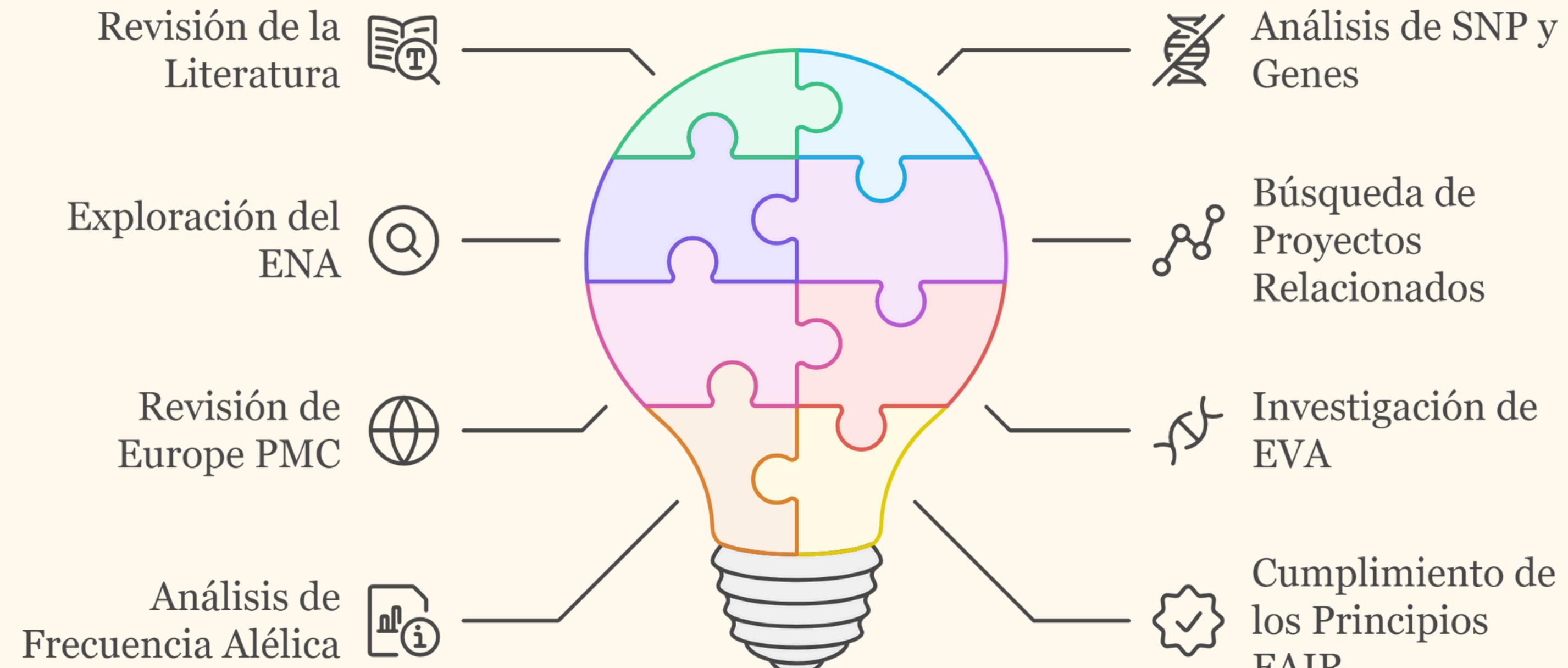
- **Señalización TGF- β /SMAD**

En fibroblastos, esta vía promueve la fibrosis y está directamente relacionada con la formación de queloides.



(Shih et al., 2010)

Metodología



Identificación de SNPs y genes asociados

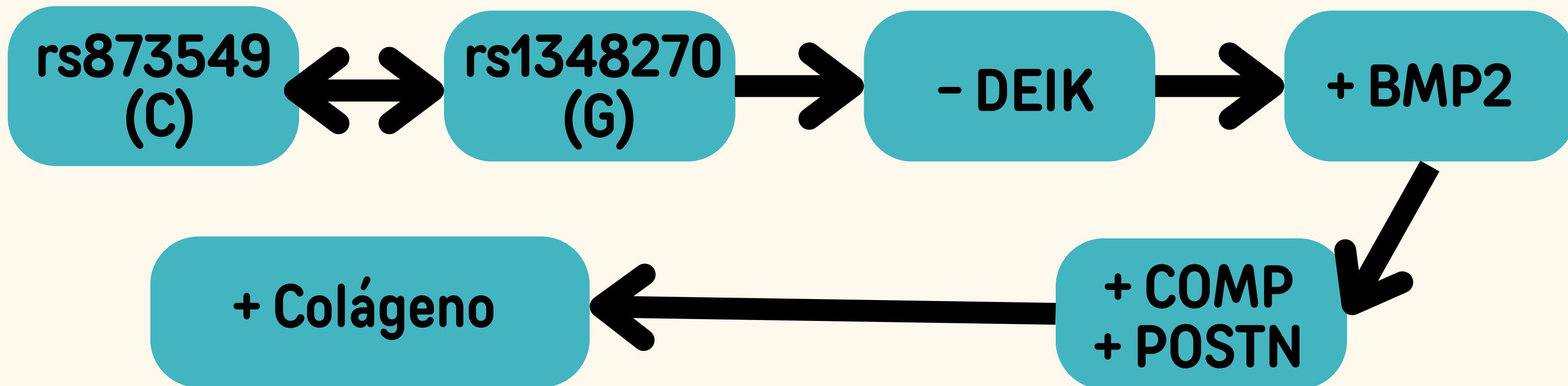
Seleccionamos los SNPs con más significancia estadística a partir del review de Liu *et al* (2022)

Table 1. Most significant genes and variants associated with KD.

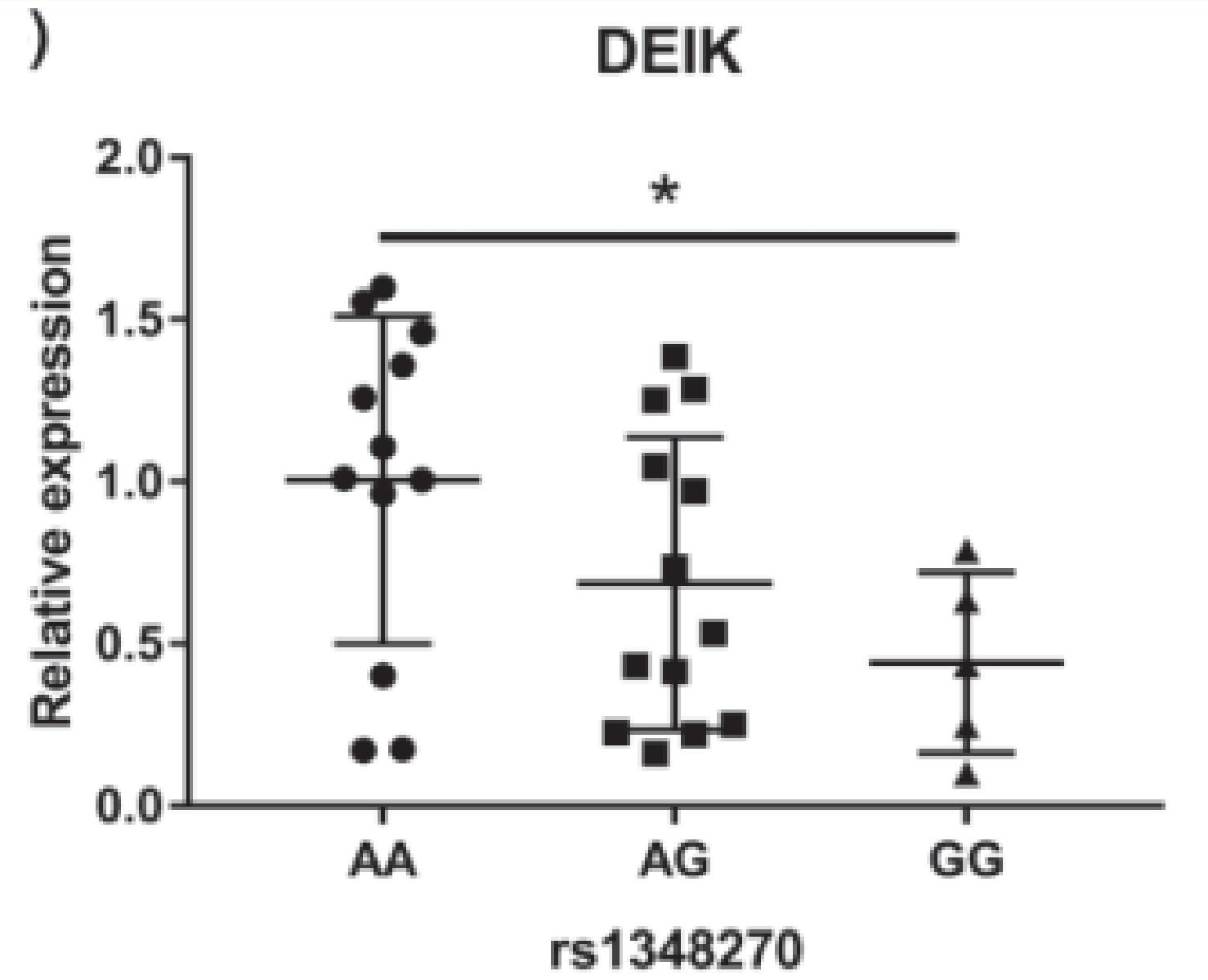
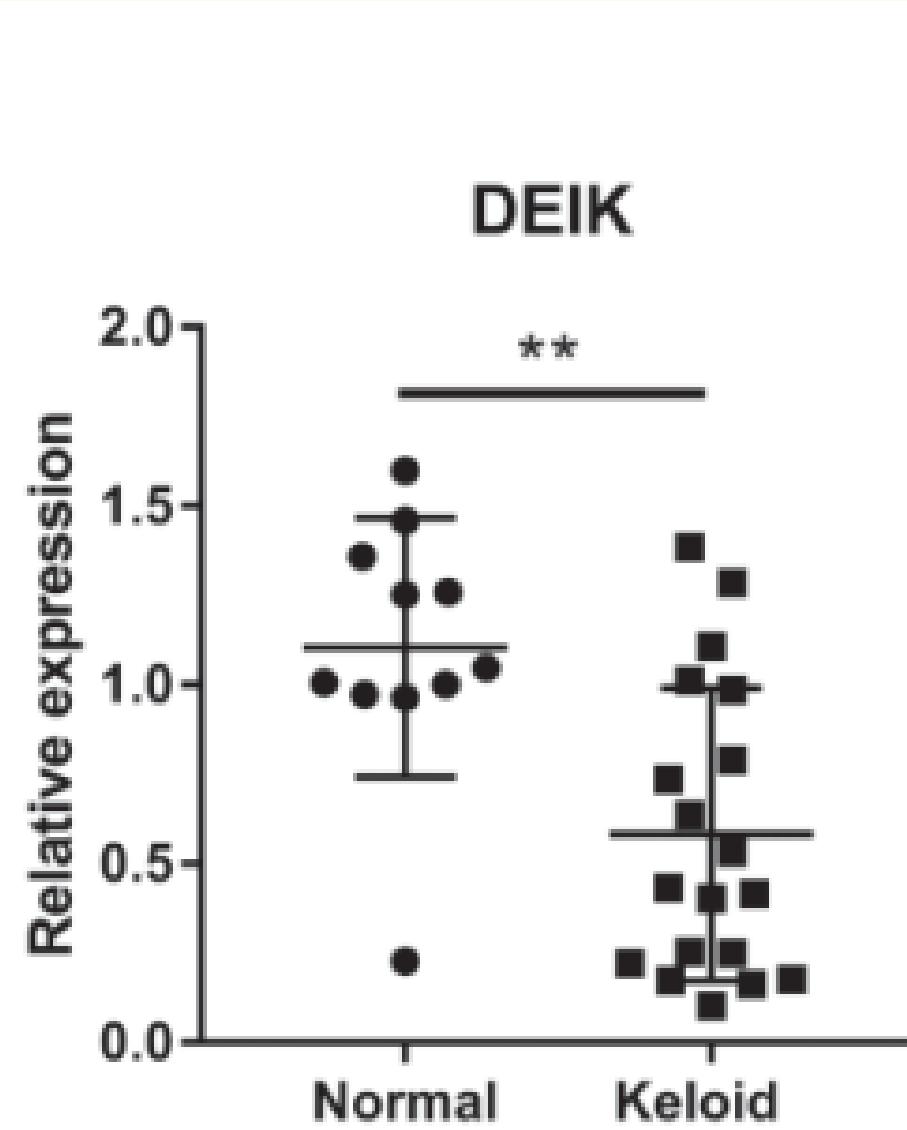
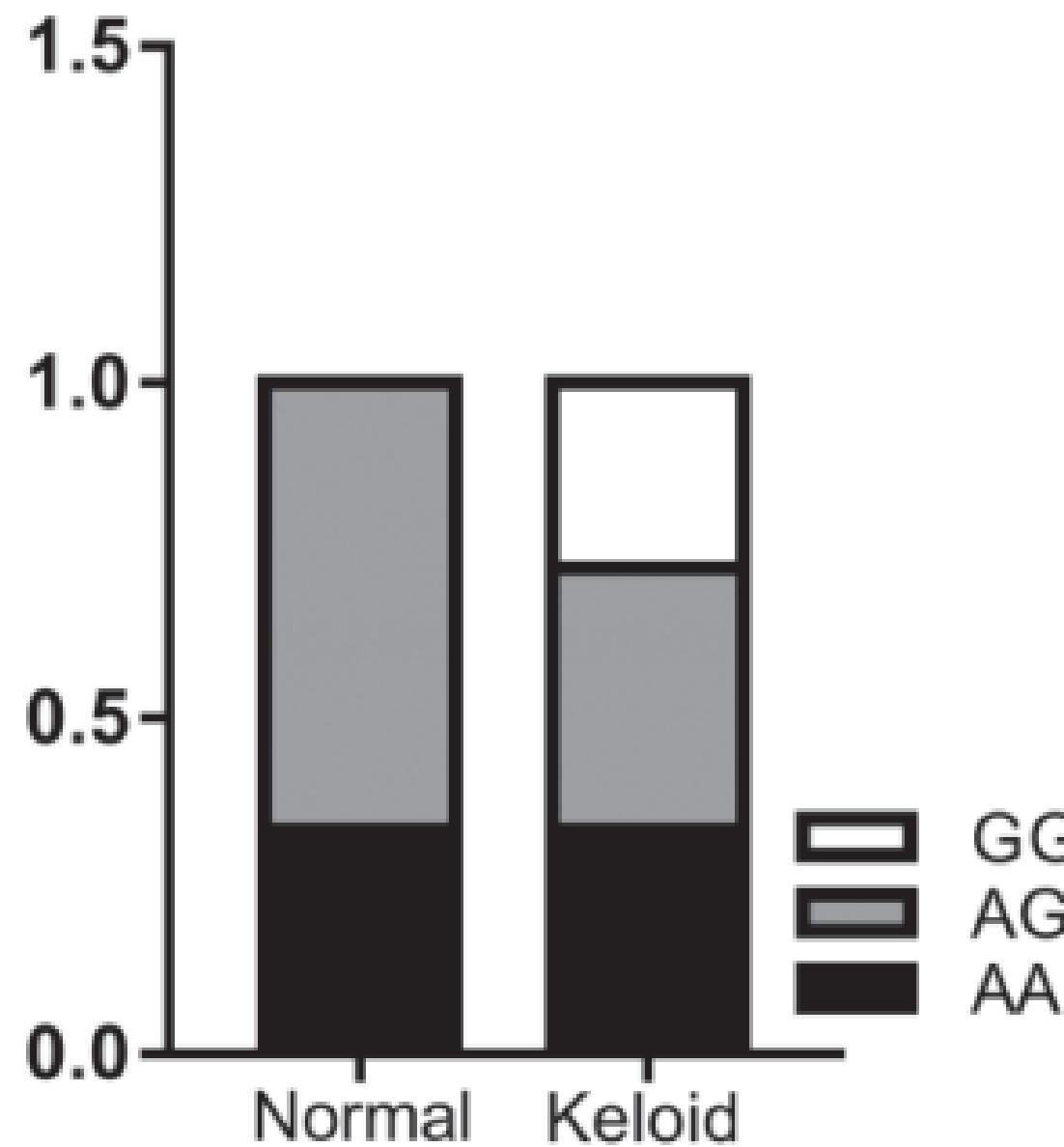
Gene	Chromosome	SNP	Population
-	1q41	rs873549	Japanese, Chinese
FOXL2	3q22.3-23	rs1511412	Japanese, Chinese
MYO1E	15q21.2-22.3	rs747722	African American
MYO1E	15q21.2-22.3	rs28394564	African American
NEDD4	15q21.3	rs8032158	Egyptian, Japanese

rs873549

- Posición 1:222098425
- No está en un gen
- En LD con rs1348270, que afecta lnc RNA DEIK (Deng et al, 2022)



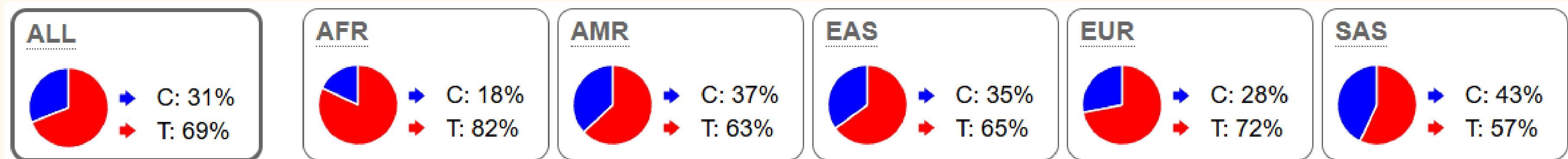
rs873549



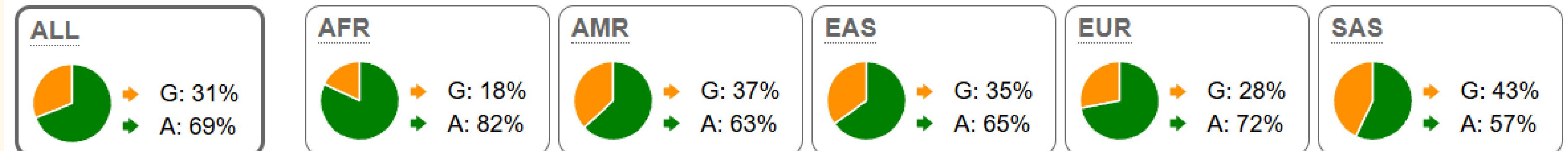
rs873549

- Estudio hecho en población asiática
- Falta de información para otras poblaciones

rs873549

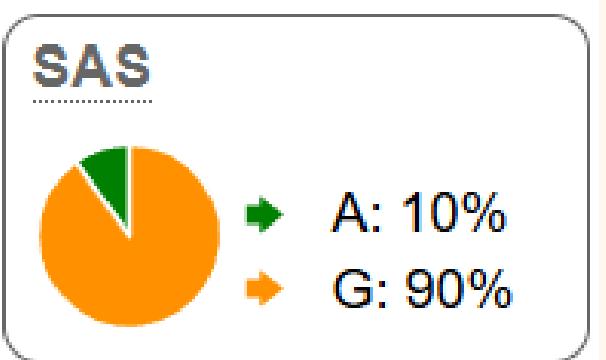
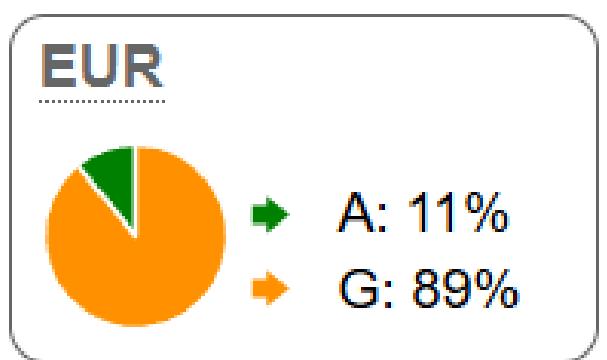
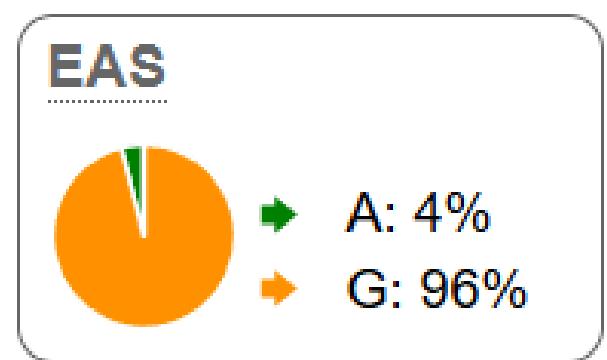
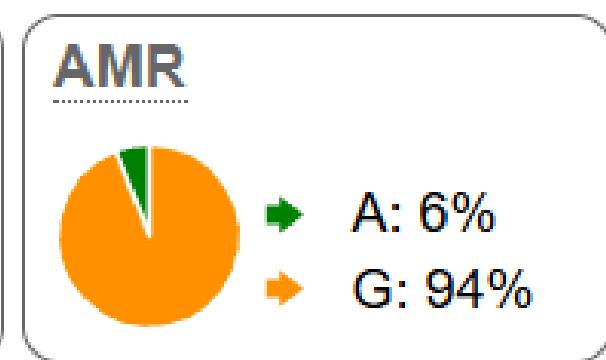
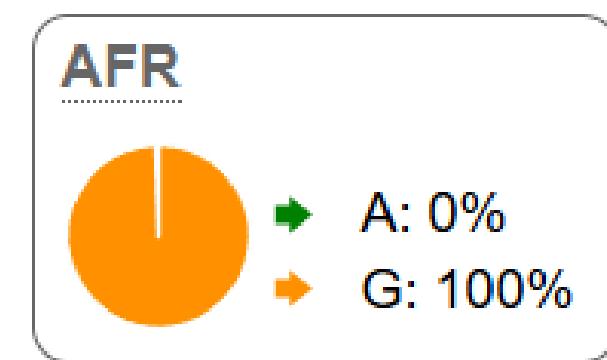
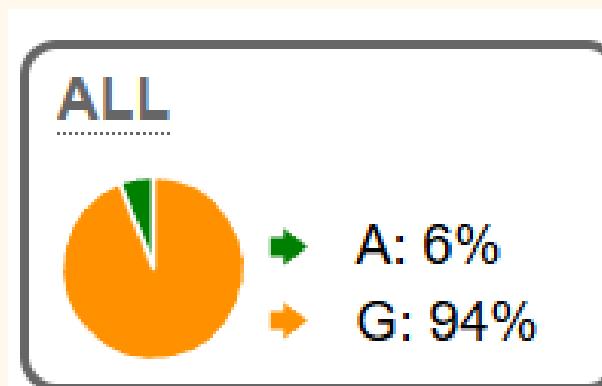


rs1348270



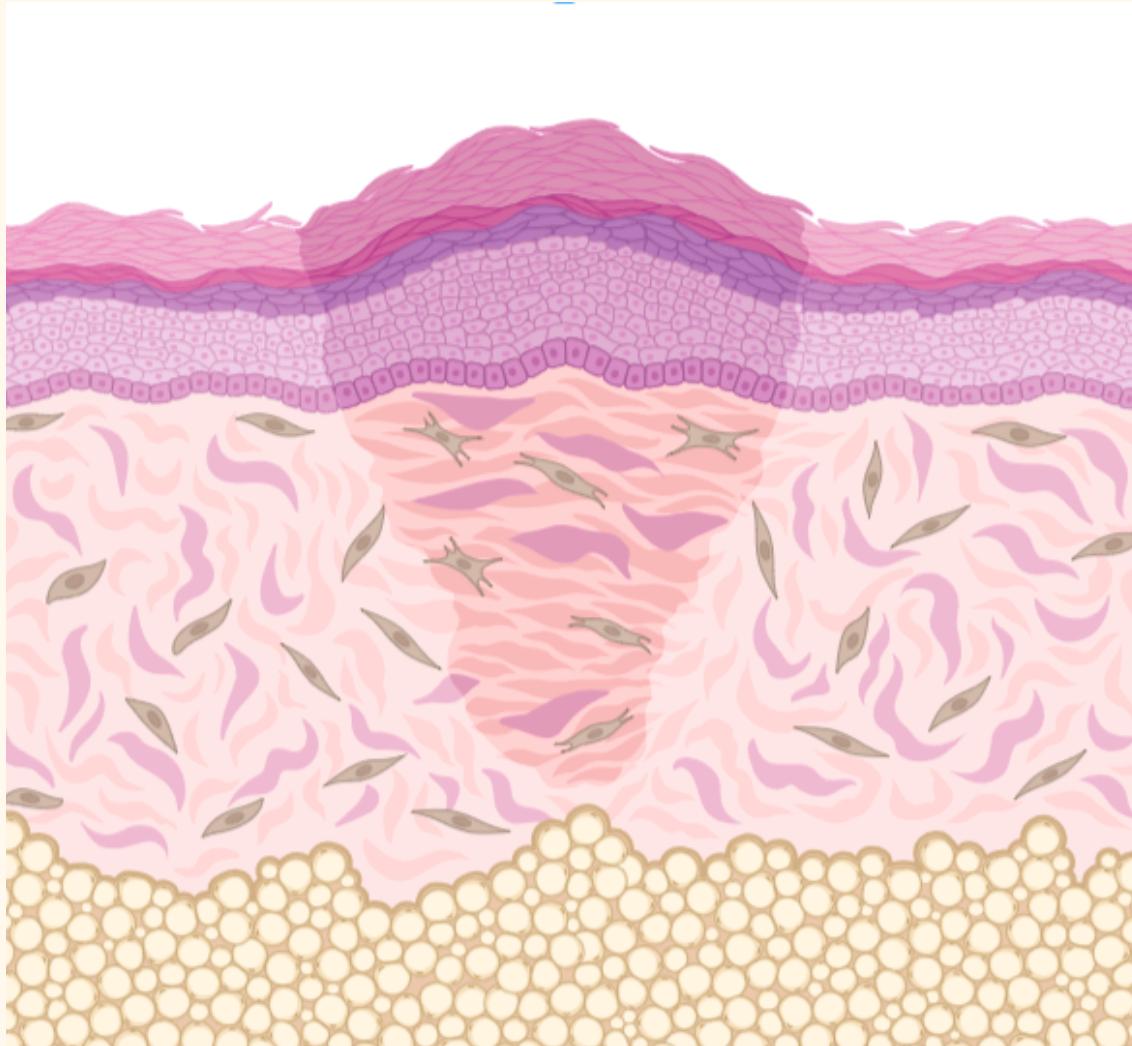
rs1511412 en FOXL2

- Posición 13:139894862, región reguladora.
- FOXL2: muchas funciones, incl. regulación hormonas sexuales.
- Relacionado con queloides en poblaciones asiáticas (Japón, China)
- ¿Relación con embarazo? (Lu *et al*, 2015).



Gen MYO1E

- Ubicación: 15q21.2
- Tipo de gen: Codificador



Epitelio de la piel con cicatriz hipertrófica

Codifica un miembro de las miosinas de clase I no musculares, que son un subgrupo de la familia de proteínas de miosina no convencional.

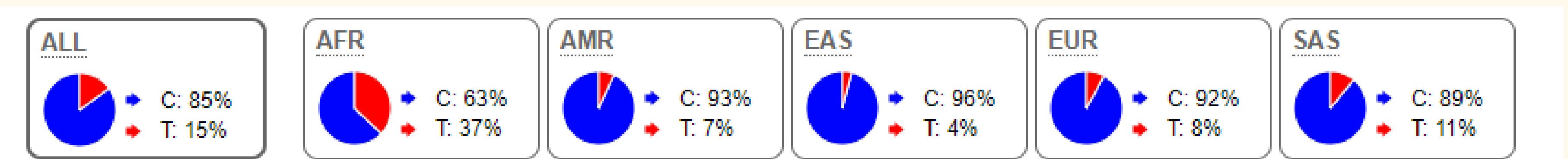
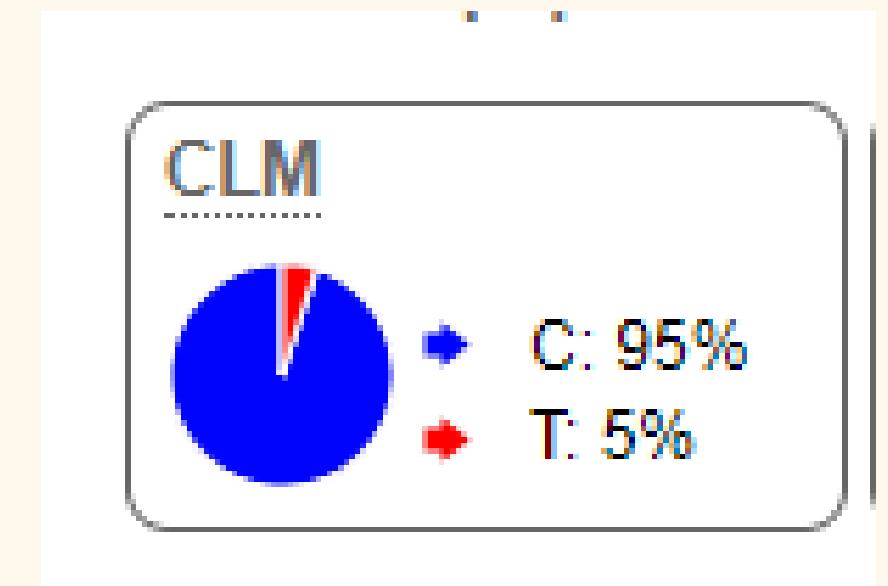
Esta proteína es esencial para procesos dependientes de actina en la membrana celular, incluyendo:

- Migración celular
- Adhesión celular
- Endocitosis mediada por clatrina

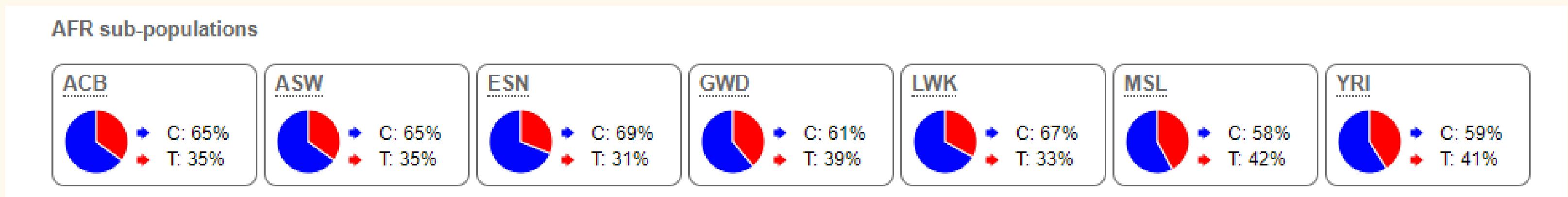
(Velez Edwards et al., 2014)

SNP rs747722

- Posición 59,307,023 del cromosoma 15
- Variación de intrón
- Alelo T es más frecuente en poblaciones africanas (37%) en comparación con el promedio mundial
- Paralelo con Colombia



Sub población África



Gen NEDD4

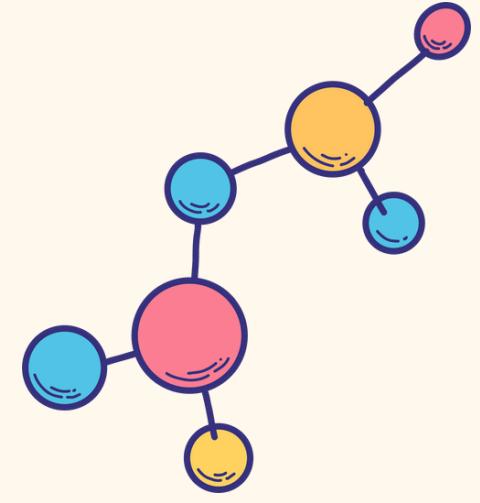
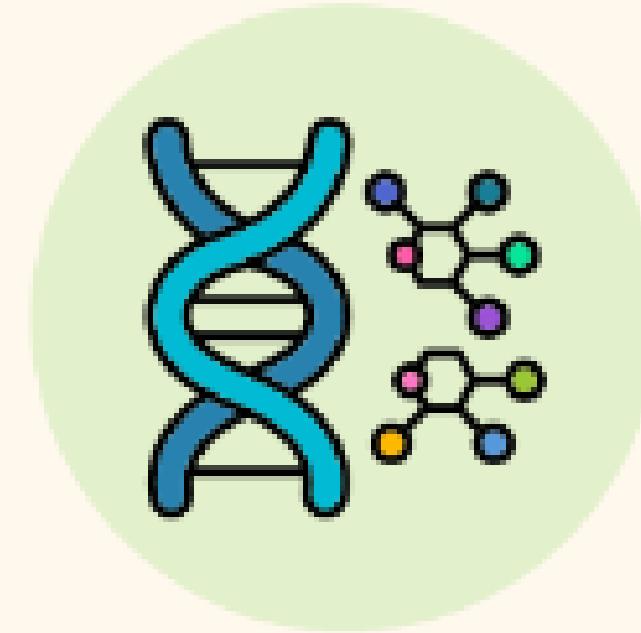
Relacionado con la formación de queloides.

Afectando a los fibroblastos.

- proliferación y migración: regula la expresión de colágeno tipo 1 y fibronectina
- receptores del factor de crecimiento de células endoteliales

SNP rs8032158

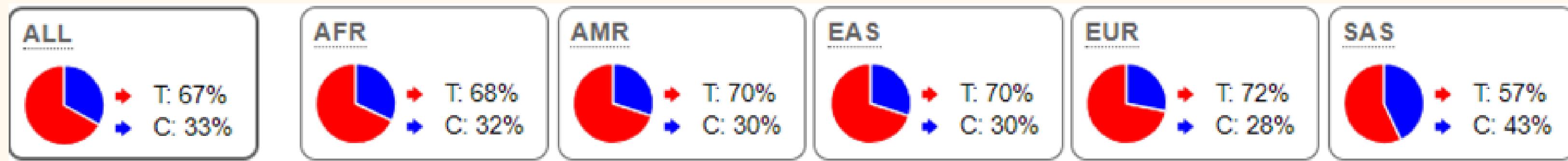
- Localizado en el intrón 5
- Polimorfismo T/C
- Influir en las versiones de la proteína NEDD4, como NEDD4-TV3 (NF-κB)



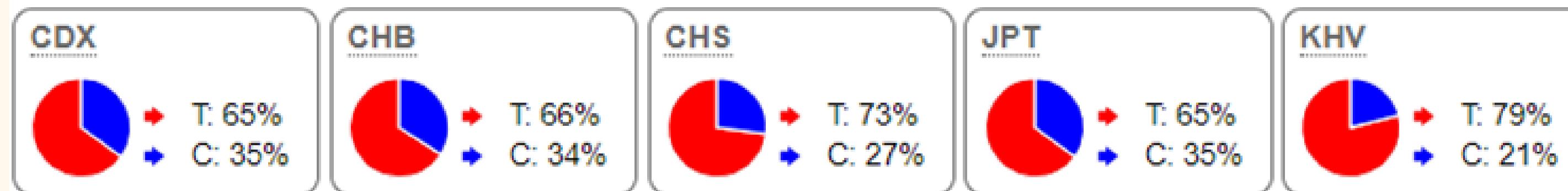
SNP rs8032158

Estudios GWAS : alelo de riesgo C es más frecuente en los pacientes con queloides

- Ensembl no proporciona datos específicos para los egipcios
- Población Japonesa alelo C es más prevalente en comparación con el promedio global



Sub población EAAsian



SNP rs8032158

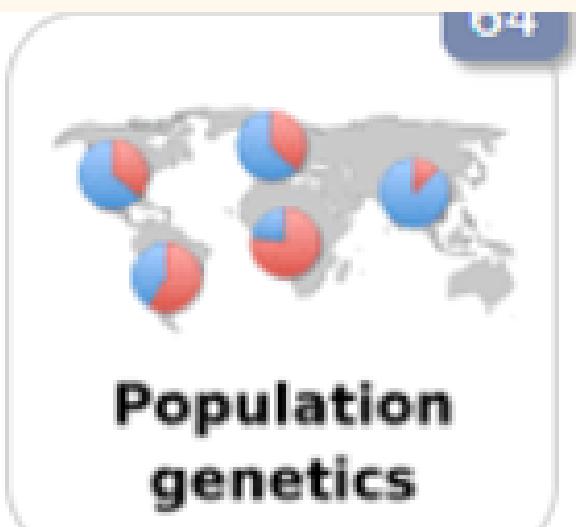
1000 Genomes Project Phase 3

Población CLM Medellín Colombia

Prevalencia del alelo: T=65% C=35%

Genotipo: T|T:44,7%(42) C|C:14,9%(14) C|T:40,4%(38)

Japonesa: T|T: 47,1%(49) C|C: 16,3% (17) C|T: 36,5% (38)



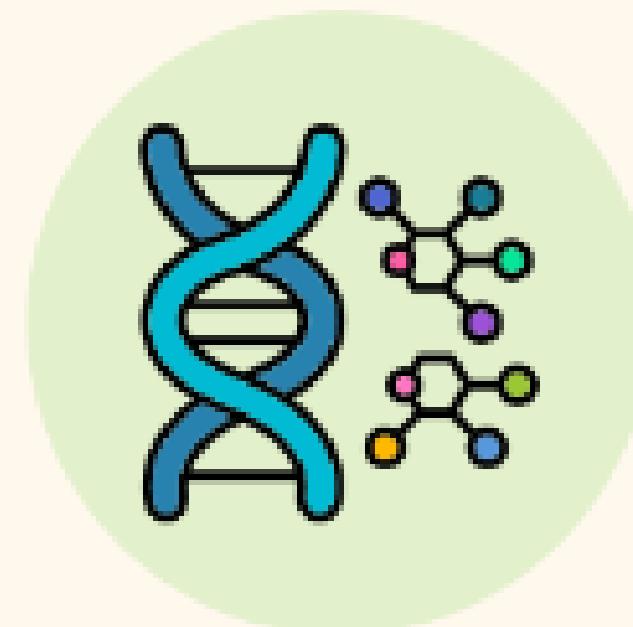
NCBI alpha

ALFA: SAMN10492699		T: 0.738 (124)	A: 0.000	C: 0.262 (44)
ALFA: SAMN10492700		T: 0.691 (471)	A: 0.000	C: 0.309 (211)

rs8032158

Current Build 156
Released September 21, 2022

Organism	<i>Homo sapiens</i>	Clinical Significance	Not Reported in ClinVar
Position	chr15:55902679 (GRCh38.p14)	Gene : Consequence	NEDD4 : Intron Variant
Alleles	T>A / T>C	Publications	4 citations
Variation Type	SNV Single Nucleotide Variation	LitVar²	42
Frequency	C=0.308973 (81782/264690, TOPMED) C=0.311191 (43550/139946, GnomAD) C=0.30611 (24071/78636, PAGE_STUDY) (+ 21 more)	Genomic View	See rs on genome



Tratamientos

Los tratamientos actuales para los queloides, como la eliminación quirúrgica y las inyecciones de esteroides, suelen ser ineficaces debido a la alta tasa de recurrencia. Comprender mejor la variación genética asociada con los queloides podría ofrecer nuevas perspectivas sobre su patogénesis y guiar el desarrollo de tratamientos más efectivos y personalizados.



Conclusiones

La formación de queloides resulta de una variación multigénica compleja, donde los genes de susceptibilidad varían entre razas y familias. La vía TGF- β /Smad juega un papel crucial en la patogénesis de queloides, indicando la importancia de múltiples vías genéticas en la enfermedad. Además, estudios sugieren que así como la raza, el pigmento de la piel, es un factor determinante en la aparición de queloides. Identificamos algunas variantes más comunes en unas poblaciones que otras. A pesar de las mutaciones genéticas asociadas, no se tiene un modelo completo, lo que resalta la necesidad de más investigaciones para entender mejor esta condición y sus implicaciones clínicas.

Bibliografía

- Liu, S., Yang, H., Song, J., Zhang, Y., Abualhssain, A. T., & Yang, B. (2022). Keloid: Genetic susceptibility and contributions of genetics and epigenetics to its pathogenesis. *Experimental Dermatology*, 31(11), 1665–1675. <https://doi.org/10.1111/exd.1467>
- Shaheen, A. (2017). Comprehensive review of keloid formation. *Clin Res Dermatol Open Access*, 4(5), 1–18.
- Farag, A. G., Khaled, H. N., Hammam, M. A., Elshaib, M. E., Tayel, N. R., Hommos, S. E., & El Gayed, E. M. (2020). Neuronal precursor cell expressed developmentally down regulated 4 (NEDD4) gene polymorphism contributes to keloid development in Egyptian population. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, Volume 13, 649–656. <https://doi.org/10.2147/ccid.s253603>
- Shih, B., Garside, E., McGrouther, D. A., & Bayat, A. (2010). Molecular dissection of abnormal wound healing processes resulting in keloid disease. *Wound Repair and Regeneration*, 18(2), 139–153. doi:10.1111/j.1524-475x.2009.00553.x
- Linder, S., Wiesner, C., & Himmel, M. (2011). Degrading devices: invadosomes in proteolytic cell invasion. *Annual review of cell and developmental biology*, 27, 185–211. <https://doi.org/10.1146/annurev-cellbio-092910-154216>
- Mayo Foundation for Medical Education and Research. (2023, July 13). Keloid Scar. Mayo Clinic. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/keloid-scar/diagnosis-treatment/drc-20520902>
- Stevenson, A. W., Deng, Z., Allahham, A., Prêle, C. M., Wood, F. M., & Fear, M. W. (2021). The epigenetics of keloids. *Experimental Dermatology*, 30(8), 1099–1114. <https://doi.org/10.1111/exd.14414>
- GO FAIR initiative. (2022, 21 enero). FAIR principles - GO FAIR. GO FAIR. <https://www.go-fair.org/fair-principles/>
- Velez Edwards, D. R., Tsosie, K. S., Williams, S. M., Edwards, T. L., & Russell, S. B. (2014). Admixture mapping identifies a locus at 15q21.2–22.3 associated with keloid formation in African Americans. *Human Genetics*, 133(12), 1513–1523. <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1490-9>