

## **Posibles enfermedades poligenéticas huérfanas**

### **Entrega 1 EBI bioinformatics tools**

Sarah Jimenez Rojas, Santiago Reinoso, Juanita Prada Mora, Silvana Gonzalez

En los siguientes apartados se describen, tanto clínica cómo genéticamente, diferentes enfermedades poligenéticas huérfanas y se plantean preguntas tanto en el contexto de la enfermedad cómo el contexto de las herramientas de EBI.

#### **Amyotrophic lateral sclerosis (ORPHA: 803)**

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una condición neurodegenerativa que se caracteriza por una parálisis difusa y progresiva que lleva a la muerte por paro respiratorio. ELA clínicamente es una combinación de signos de motoneuronas superiores e inferiores en el cerebro, el encéfalo y la espina dorsal (Corcia et al., 2017). La incidencia de esta enfermedad es de 5.5 en 100,000 personas para poblaciones europeas y norteamericanas (Mehta et al., 2022). Actualmente, no existe un tratamiento efectivo reportado para ELA (van Es et al., 2017). Asimismo, el 10% de los casos de ELA se consideran familiares y el otro 90% se considera cómo esporádico debido a la ausencia de una historia familiar a etiología conocida, y debido a su incidencia es considerado una enfermedad huérfana (Hu et al., 2023).

Estudios genéticos de larga escala han descubierto más de 40 genes que contribuyen a la susceptibilidad por ELA. Se ha evidencia que la ELA familiar es autosómica dominante, aunque la incidencia de ELA familiar es baja. Además, se han identificado el efecto de diferentes variables, tanto raras cómo comunes. Los genes más comunes de ELA son C9orf72, SOD1, TARDBP y FUS. Sin embargo, no existe un consenso de que genes usar para pruebas genéticas (Corcia et al., 2017).

Por ello, se proponen la siguiente pregunta: ¿es posible determinar desde una perspectiva proteómica y metabolómica un grupo de genes conceso para poder realizar pruebas genéticas?

#### **Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (ORPHA: 2134)**

El síndrome hemolítico urémico atípico, también conocido como aHUS, es una enfermedad huérfana de incidencia mundial (2.2 por millón de personas) que se caracteriza por bajos niveles de circulación de eritrocitos en sangre por destrucción (anemia hemolítica), bajas plaquetas (trombocitopenia) debido a una falla renal, generalmente de causa genética, provocada por la incapacidad de desechar productos de la circulación sanguínea (NORD, 2019).

En cuanto a la genética, en una revisión hecha por Yerigeri et al (2023), se reportan 7 genes causantes del 70% de todos los casos reportados a nivel mundial (CFH, CFI, THBS, C3, CFB, MCP y DGKE), sin embargo, aún existe un 30% de genes que no han sido reportados ni identificados para esta.

Adicionalmente, los tratamientos propuestos apuntan a trasplante de plasma y/o riñón o suplir específicamente con aquellas proteínas que el sistema no puede suplir. Para el último caso, solo se poseen medicamentos que permiten avanzar la ruta metabólica, pero para quienes cuya variante no se ha identificado, se desconoce la efectividad del tratamiento.

Por último, la relevancia de este proyecto es que, para la región europea, Noris et al (2024) reporta una incidencia de 1-9 casos por cada 100.000 individuos. Lo que lleva a la pregunta que nos gustaría responder:

- Para aquellos pacientes donde no se ha identificado la variante genética, ¿podría utilizarse una mirada más amplia al sistema complementario (ruta metabólica) para así poder identificar genes candidatos que puedan ser los causantes de esta enfermedad?

### **Primary Biliary Cholangitis (ORPHA: 186)**

La colangitis biliar primaria, PBC por sus siglas en inglés, es una enfermedad crónica autoinmune que se caracteriza por afectar los conductos intrahepáticos, desarrollo de cirrosis biliar, hipertensión e insuficiencia hepática (Hitomi & Nakamura, 2023). Esta enfermedad tiene una incidencia del 0.33-5.8/100.000 habitantes normalmente, en donde las mujeres son mayormente afectadas que los hombres en un ratio de 9:1 (Carbone *et al.*, 2020). Hasta el momento no se han reportado genes candidatos a esta patología, sin embargo, se considera multigenética y multifactorial (Carbone *et al.*, 2020). En 2022 se registraron 452.329 asociaciones únicas de variante-rasgo a esta enfermedad, en donde 264 están relacionadas con el loci *HLA*. Aún así, no se ha determinado la relación entre el loci y la patogénesis de la enfermedad (Hitomi & Nakamura, 2023). El tratamiento inicial para la PBC es el ursodiol (UDCA), sin embargo, algunos pacientes no responden efectivamente o no lo toleran. El segundo tratamiento permitido es ácido obéticoico (OCA), pero este contiene contraindicaciones a pacientes con cirrosis avanzada e hipertensión (Sylvia *et al.*, 2024).

Según esto, se puede plantear la siguiente pregunta de investigación: ¿hay alguna coincidencia en las variaciones del loci HLA de pacientes que no toleran el tratamiento con UDCA?

### **Fibrosis Quística (ORPHA:586)**

La fibrosis quística es una enfermedad genética que es causada por una mutación en el gen CFTR (Castellani, 2017). Es potencialmente mortal en personas caucásicas, esta afecta a 1 de cada 3000-4000 recién nacidos. Las mutaciones que se dan en este gen generan deshidratación y acumulación de moco, por lo que los pacientes se vuelven susceptibles a infecciones bacterianas (Van den Bossche S, 2021). Los microorganismos en los pulmones de los pacientes pueden influir en la expresión de la enfermedad y en la respuesta a los antibióticos. Por ejemplo, la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* está asociado al aumento en la morbilidad y la mortalidad, del mismo modo su interacción con otras bacterias como *Staphylococcus aureus* genera mutaciones que conllevan a alteraciones en la membrana externa y en la actividad de los antibióticos. Hay aproximadamente 2000 mutaciones en el gen que pueden generar diferentes severidades de la enfermedad y que se ve influenciada por genes modificadores y por el estado ambiental (Veit, 2016). Por lo tanto, entender el microambiente de los pacientes y las diferencias entre los pacientes podría aumentar la eficacia de los tratamientos con antibióticos (Van den Bossche S, 2021).

Por todo lo anterior, se plantean la siguiente pregunta: ¿Cómo varía la diversidad microbiana en los pulmones de los pacientes de acuerdo con su distribución geográfica y esto cómo influye en la resistencia a los antibióticos?

### **Referencias**

Carbone et al. (2020). Primary biliary cholangitis. Enciclopedia de Orphanet, <https://www.orpha.net/en/disease/detail/186?name=Biliary%20Cholangitis&mode=name>

- Castellani, C., & Assael, B. M. (2017). Cystic fibrosis: a clinical view. *Cellular and molecular life sciences*, 74(1), 129-140.
- Hitomi, Y., & Nakamura, M. (2023). The genetics of primary biliary cholangitis: a GWAS and post-GWAS update. *Genes*, 14(2), 405. doi: 10.3390/genes14020405
- Mehta, P., Raymond, J., Punjani, R., Han, M., Larson, T., Kaye, W., Nelson, L. M., Topol, B., Muravov, O., Genson, C., & Horton, D. K. (2023). Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in the United States using established and novel methodologies, 2017. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*, 24(1-2), 108–116. <https://doi.org/10.1080/21678421.2022.2059380>
- National Organization for Rare Diseases. “Atypical Hemolytic Uremic Syndrome - NORD (National Organization for Rare Disorders).” NORD (National Organization for Rare Disorders), NORD, 2019, [rarediseases.org/rare-diseases/atypical-hemolytic-uremic-syndrome/](https://rarediseases.org/rare-diseases/atypical-hemolytic-uremic-syndrome/).
- Noris et al. Genetic Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome. 2007 Nov 16 [Updated 2021 Sep 23]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1367/>
- Sylvia, D., Tomas, K., Marian, M., Martin, J., Dagmar, S., & Peter, J. (2024). The treatment of primary biliary cholangitis: from shadow to light. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 17, 17562848241265782. <https://doi.org/10.1177/1756284824126578>
- Van den Bossche, S., De Broe, E., Coenye, T., Van Braeckel, E., & Crabbé, A. (2021). The cystic fibrosis lung microenvironment alters antibiotic activity: causes and effects. *European Respiratory Review*, 30(161), 210055. doi: 10.1183/16000617.0055-2021. PMID: 34526313; PMCID: PMC9489179.
- Veit, G., Avramescu, R. G., Chiang, A. N., Houck, S. A., Cai, Z., Peters, K. W., Hong, J. S., Pollard, H. B., Guggino, W. B., Balch, W. E., Skach, W. R., Cutting, G. R., Frizzell, R. A., Sheppard, D. N., Cyr, D. M., Sorscher, E. J., Brodsky, J. L., & Lukacs, G. L. (2016). From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Molecular Biology of the Cell*, 27(3), 424-433. doi: 10.1091/mbc.E14-04-0935. PMID: 26823392; PMCID: PMC4751594.
- Yan, K., et al. (2020). Epidemiology of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome: A Systematic Literature Review. *Clinical Epidemiology*, 12:295-305, <https://doi.org/10.2147/clep.s245642>.
- Yerigeri, K., et al. (2023). Atypical Hemolytic-Uremic Syndrome: Genetic Basis, Clinical Manifestations, and a Multidisciplinary Approach to Management. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 16:2233-2249, <https://doi.org/10.2147/JMDH.S245620>.

