



# Búsqueda de nuevos genes de errores innatos de la inmunidad



Guadalupe Fernanda Godínez Zamora<sup>1,4</sup>, Omar J. Saucedo Ramírez<sup>1</sup>, Blanca E. Del Río Navarro<sup>1</sup>, Sara E. Espinosa Padilla<sup>2</sup>, Patricia Baeza Capetillo<sup>1</sup>, Verónica F. Morán Barroso<sup>3</sup>, Jesús Aguirre Hernández<sup>1</sup>.

Contacto: gfgzbex@gmail.com

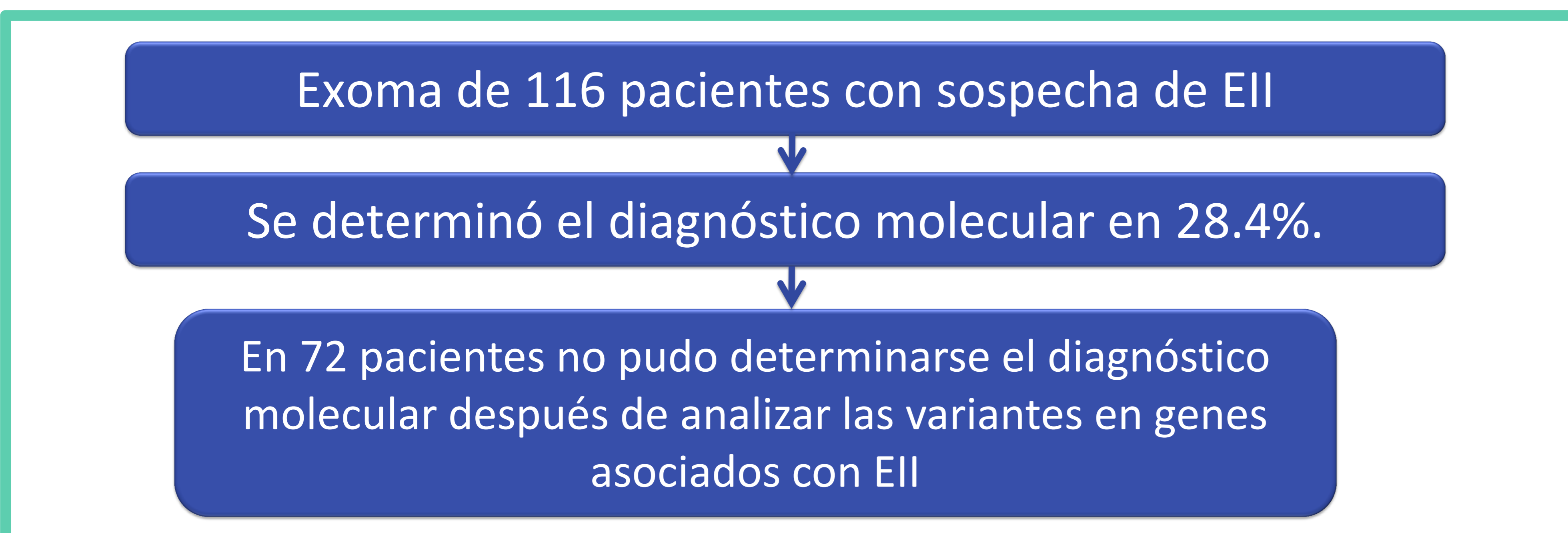
1) Hospital Infantil de México Federico Gómez, 2) Instituto Nacional de Pediatría, 3) Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, 4) Universidad Nacional Autónoma de México.

## Introducción

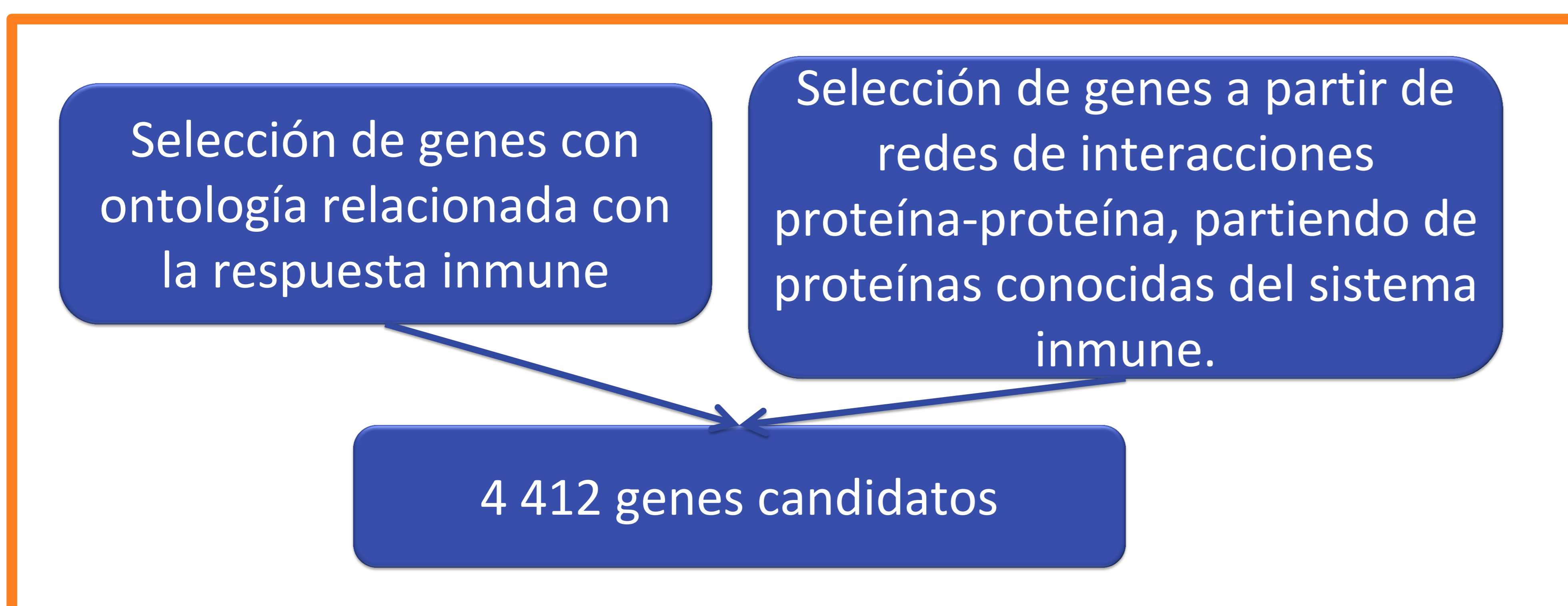
- ❖ Se conocen más de 500 genes asociados con EII (UISI, 2022) y cada año se suman 20 aproximadamente.
- ❖ El rendimiento diagnóstico molecular de cohortes de EII es 30%, en promedio, a nivel mundial, y de 28% en el HIMFG.
- ❖ El objetivo de este proyecto es identificar nuevos genes candidatos asociados con EII.

## Método y resultados

### 1) Selección de los pacientes

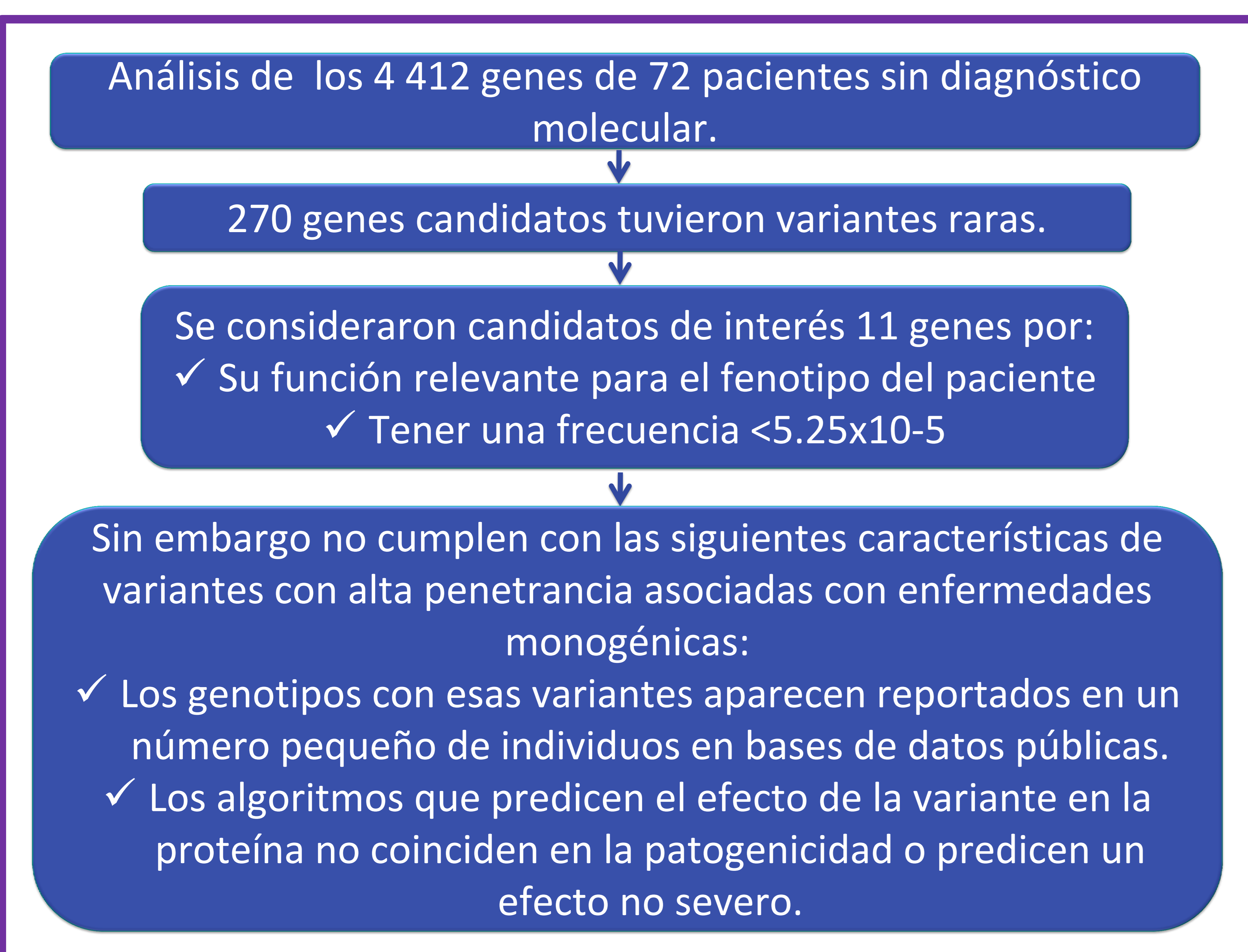


### 2) Selección de nuevos genes candidatos para EII



- ❖ Esta lista contiene aproximadamente el 22.6% del total de genes que codifican proteínas en el genoma humano.

### 3) Estudio de los genes candidatos en la muestra de pacientes



En la tabla 1 se muestra un resumen de los datos obtenidos.

Tabla 1 : Variantes en genes candidatos fuertes.

Gen	Tipo de variante	gnomAD v2/v3	LGGB	SIFT	Polyphen	CADD
1	Sentido equivocado	1/0	1	0.11	0.687	19.66
2	Sentido equivocado	7/4	1	0	0.641	32
3	Sentido equivocado	0/0	1	0	0.112	23.20
4	Sentido equivocado	2/0	1	0.01	0.958	18.63
5	Sentido equivocado	4/1	1	0.3	0.897	25.4
6	Sentido equivocado	8/3	2	0.03	0.824	26.7
7	Sentido equivocado	2/0	1	0.01	0.907	19.70
8	Sentido equivocado	5/2	1	0.02	0.327	22.8
9	Sentido equivocado	0/0	2	0.15	0.042	1.760
10	Sentido equivocado	0/0	1	0.01	0.942	27.7
11	Sentido equivocado	0/0	1	0.17	0.188	20.9

LGGB: base de datos del laboratorio. gnomAD: base de datos pública. Valores de predicciones de SIFT, Polyphen y CADD; rojo: deleterea, naranja: posiblemente deleterea, verde: benigna.

## Discusión

Se identificaron 11 genes que podrían estar asociados con EII en los pacientes estudiados, debido a la concordancia entre las funciones de los genes y los fenotipos de los pacientes. Sin embargo, todas las alteraciones fueron monoalélicas y de sentido equivocado, lo que sugiere que probablemente no todas sean relevantes; asimismo, todas las variantes, salvo 4, aparecen en bases de datos públicas, aunque con frecuencias muy bajas ( $<5.25 \times 10^{-5}$ ); los algoritmos de predicción no les otorgan valores elevados de patogenicidad o no muestran consenso en la predicción.

## Conclusiones

- ❖ Dos estudios, publicados, de cohortes, en los cuales se buscaron nuevos genes de EII, el número de genes descubiertos fue muy pequeño.
- ❖ Los genes candidatos identificados aquí tienen variantes cuyas características difieren de las esperadas para enfermedades monogénicas causadas por alteraciones con elevada penetrancia.
- ❖ El ritmo de descubrimiento de nuevos genes de EII no parece consistente con el esperado para enfermedades monogénicas causadas por variantes de alta penetrancia.
- ❖ Esto sugiere que los EII no tienen una arquitectura genética única. En una proporción de los pacientes, quizá menor al 50%, la causa sería monogénica, mientras que en el resto la enfermedad podría ser compleja, debida a la presencia de múltiples variantes con un efecto individual pequeño, lo cual complica el diagnóstico molecular.

## Referencias

- 1) Stray-Pedersen A., et al. 2017. Journal of Allergy and Clinical Immunology, doi:10.1016/j.jaci.2016.05.042.
- 2) Tangye S.G., et al. 2021. Journal of Clinical Immunology, doi: 10.1007/s10875-021-00980-1.
- 3) Thaventhiran, et al. 2022. Nature, doi:10.1038/s41586-020-2265-1.
- 4) Tangye S.G. et al. 2022. Journal of Clinical Immunology, doi: 10.1007/s10875-022-01289-3