



P-008 - ASOCIACIÓN DEL PERFIL AUTOINMUNE CON VARIANTES CODIFICANTES NO-HLA DE RIESGO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON DIABETES TIPO 1

P. Ros Pérez^{a,b}, C. Pérez Barrios^c, M. Díez Blanco^c, I. Martínez-Badás^a, N. Santiesteban Rodríguez^{c,d}, M.E. Colino Alcolea^a y M.E. Donoso Navarro^c

^aHospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España. ^bDepartamento de Pediatría, Universidad Autónoma, Madrid, España. ^cServicio de Bioquímica, Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, Madrid, España. ^dInstituto de Investigación Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda (Idiphim), Madrid, España.

Resumen

Introducción: La importancia de la interacción entre factores genéticos y ambientales en la patogénesis de la diabetes tipo 1 (DM1) es bien conocida. Así, la mitad del riesgo genético de padecer DM1 se ha atribuido a variantes HLA de clase II y del gen de la insulina (*INS*). No obstante, la contribución funcional de variantes localizadas en la región codificante no-HLA y su posible influencia en la heterogeneidad y evolución clínica de dicha entidad no es bien conocida.

Objetivos: 1) Analizar la posible asociación entre alelos no-HLA de riesgo y el perfil autoinmune (tiroiditis y enfermedad celiaca -EC-), en una cohorte de pacientes pediátricos diagnosticados de DM1.

Material y métodos: Se analizaron 163 pacientes pediátricos (18 años; 78 mujeres y 85 varones) con DM1 (edad media = $11,9 \pm 4,2$ años). Se analizaron 5 alelos localizados en regiones codificantes y 2 variantes intrónicas de los genes de Insulina (*INS*) y receptor de la Interleuquina 2 (*IL2R*-). La extracción de ADN se realizó mediante QIAamp® DNA Mini Kit (Qiagen). Las variantes se analizaron utilizando 6 sondas Taqman prediseñadas para los genes PTPN22 (C_16021387_20), CTLA4 (C_2415786_20), CD226 (C_1464836_20), SH2B3 (C_2981072_10), INS (C_1223317_10), IL2R (C_16095542_10) y 1 sonda de diseño customizado (ANWDEJA) de ThermoFisher en un equipo de qPCR Step One Plus (Applied Biosystems). Los datos clínicos se recogieron de la Historia Clínica electrónica. La frecuencia poblacional se obtuvo de la base de datos Reference SNP Report (NIH) para raza caucásica. El análisis estadístico se realizó mediante el Stata v15.1. Software (StataCorp2017). Se consideró significación estadística una $p < 0,05$.

Resultados: Todas las variantes estudiadas se encontraron en mayor frecuencia que en la población de referencia (tabla). De 153 pacientes con datos de autoinmunidad pancreática (anti-GAD, anti-IA2 e anti-IA), 144 tuvieron algún anticuerpo positivo (94,1%) y 9 resultaron negativos para los 3 autoanticuerpos analizados. 26/132 pacientes tuvieron autoinmunidad tiroidea positiva (anti-TPO y/o anti-TG), y 6 desarrollaron hipotiroidismo. 21/163 presentaron autoanticuerpos de celiaquía (antitransglutaminasa -TG- y/o antiendomisio -AE-), de los cuales 11 fueron diagnosticados de enfermedad celiaca (EC), objetivándose una asociación entre dicha enfermedad y la variante CTLA4 ($p = 0,02$). Encontramos asociación entre la existencia de Ac anti GAD y las variantes CTLA4 ($p = 0,03$) y CD226 ($p = 0,05$), así como entre el número de autoanticuerpos pancreáticos y FUT2 ($p = 0,03$). La existencia de autoinmunidad tiroidea positiva se asoció con la variante SH2B3 ($p = 0,03$) (tabla).

Gen	Identificación rs	Prot.	Frec. alélica (%) (hetero/homocigosis)	Frec. Poblacional (%)	Autoinmunidad (anti-GAD/IA2/AI), (Enf. N° auto AC (n = 153; al debut) celiaca)	Anti-Tg y/o anti-TPO
PTPN22	rs2476601 (G/A)	R620W	23,3 (21,5/1,8)	8,6	Anti IA2 (p = 0,05) NS	NS
CTLA4	rs231775 (A/G)	T17A	56,4 (45,4/11,0)	37,2	Anti GAD (p = 0,03) (p = 0,02)	NS
CD226	rs763361 (C/T)	G307S	73,0 (41,7/31,3)	48,7	Anti GAD (p = 0,04)	NS NS
SH2B3	rs3184504 (C/T)	R262W	74,9 (49,1/25,8)	46,0	NS	NS (p = 0,03)
FUT2	rs601338 (G/A)	W154*	76,1 (53,4/22,7)	47,1	Nº AutoAc (p = 0,03)	NS NS
INS	rs689		98,2 (27,6/70,5)	74,6	NS	NS NS
IL2R	rs2104286		97,5 (32,5/63,2)	76,0	NS	NS NS

Conclusiones: 1) Los pacientes pediátricos con DM1 sobreexpresan todas las variantes de riesgo no-HLA analizadas, señalando posibles dianas terapéuticas moduladoras del proceso autoinmune. 2) La asociación detectada entre algunas variantes de riesgo no-HLA y determinados perfiles autoinmunes podría guiar el seguimiento clínico.