



Madrid / Sevilla / Granada, jueves 15 de diciembre de 2022

## Descubren uno de los factores genéticos que explicaría por qué la esclerodermia afecta más a mujeres

- Esta investigación, realizada en el Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra del CSIC, podría ayudar en el diagnóstico y la posible prevención de la enfermedad
- Los resultados se han obtenido a partir de un estudio genético con más de 9000 pacientes realizado en 2022



Manos de un paciente con esclerodermia. / Maria Sieglinda von Nudeldorf (vía Wikimedia Commons)

Un estudio de investigadores del **Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra** (IPBLN), Granada, perteneciente al Consejo Superior de Investigaciones Científicas, ha demostrado la relación del número de copias del gen C4 con el riesgo al desarrollo de la esclerodermia en mujeres. Dicho descubrimiento es un primer paso para entender qué mecanismos moleculares están implicados en el desarrollo de la enfermedad.

La esclerosis sistémica o esclerodermia es una enfermedad autoinmune debilitante grave sin cura conocida que se caracteriza por un endurecimiento de la piel, pero también puede afectar órganos internos llegando a provocar el fallo de los mismos. El 80% de los pacientes con esta patología son mujeres, una estadística que se agrava al ser la enfermedad autoinmune con mayor mortalidad asociada, llegando a alcanzar entre el 50 y el 80% a 10 años del diagnóstico.

La clave de esta investigación, dirigida por Javier Martín, investigador del IPBLN, radica en el gen del complemento C4, que produce la proteína del mismo nombre. Esta proteína, entre otras funciones, ayuda a eliminar células muertas y desechos celulares (que pueden producir daños allí donde se depositen). Dicho gen se localiza en una zona clave del ADN para el estudio de enfermedades de base inmunológica, como las autoinmunes: el lupus eritematoso y la artritis reumatoide.

La innovación del estudio respecto a investigaciones anteriores radica en que el gen C4 tiene un efecto protector y este efecto es mayor cuando hay más copias del gen. Además, en hombres existe una cantidad mayor de estas proteínas en comparación con mujeres. En algunos casos como el del C4, el sexo actúa como una lente que magnifica los efectos de la variación genética, explican los primeros autores del estudio, Martin Kerick y Marialbert Acosta-Herrera, ambos investigadores del IPBLN.

Esto puede ser uno de los factores responsables de la mayor presencia en mujeres que en hombres de la enfermedad. "Todos sabemos que hay enfermedades que padecen mucho más las mujeres que los hombres, y esto es complejo de explicar. En este caso, vemos cómo la genética puede ser una de esas posibles razones", explica Javier Martín.

## **Incidenia en la edad reproductiva de las mujeres**

Estos descubrimientos tienen relevancia en la dimensión clínica pues existe el potencial de modular la cantidad de C4 en suero, aumentando su protección en aquellos pacientes que lo necesiten. Este hecho reviste gran importancia, sobre todo en edad reproductiva, que es donde se produce la mayor presencia en mujeres que en hombres. Además, puede tenerse en cuenta para aquellas enfermedades cuya diana terapéutica sean genes del complemento como el C4, pudiendo minimizar así efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Para alcanzar estos resultados, el grupo de investigación del profesor Javier Martín del IPBLN realizó un estudio genético con más de 9.000 pacientes de esta enfermedad en 2022, analizando el número de copias de este gen y comparándolo en pacientes y sanos, así como entre hombres y mujeres. Además, han reportado su relación con los niveles de expresión del gen, así como de la cantidad de proteína total que aparece en suero.

Martin Kerick, Marialbert Acosta-Herrera *et al.* Complement component C4 structural variation and quantitative traits contribute to sex-biased vulnerability in systemic sclerosis. *Genomic Medicine*. DOI: [10.1038/s41525-022-00327-8](https://doi.org/10.1038/s41525-022-00327-8)