

Interpretación del riesgo de diabetes tipo 1 mediante la genética y la epigenómica unicelular

Francisco Pérez B¹, Gabriel Cavada Ch².

Interpreting type 1 diabetes risk with genetics and single-cell epigenomics

Joshua Chiou, Ryan J. Geusz, Mei-Lin Okino, Jee Yun Han, Michael Miller, Rebecca Melton, Elisha Beebe, Paola Benaglio, Serina Huang, Katha Korgaonkar, Sandra Heller, Alexander Kleger, Sebastian Preissl David U. Gorkin Maiké Sander, Kyle J. Gaulton. *Nature*, 2021 May 19. doi: 10.1038/s41586-021-03552-w.

1. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Santiago, Chile.

2. Escuela de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago, Chile.

La DM1 es una enfermedad autoinmune compleja que se caracteriza por el deterioro y la pérdida de las células beta pancreáticas productoras de insulina y la subsiguiente hiperglicemia), que es perjudicial para el organismo y puede causar otros problemas de salud graves, como enfermedades cardíacas y pérdida de visión. La T1D es menos frecuente que la diabetes de tipo 2, pero su prevalencia va en aumento. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE.UU. prevén que cinco millones de estadounidenses tendrán DM1 en 2050. En la actualidad, no hay cura, sólo se puede controlar la enfermedad.

Los mecanismos asociados a la DM1, incluido el modo en que se desencadena la autoinmunidad, son poco conocidos. Dado que tiene un fuerte componente genético, en los últimos años se han llevado a cabo numerosos barridos genómicos (GWAS) en los que los investigadores comparan genomas completos de personas con la misma enfermedad o afección, en busca de diferencias en el código genético que puedan estar asociadas a esa enfermedad.

Este trabajo recientemente publicado en la revista *Nature*, corresponde a uno de los más completos publicados en esta área relacionados a la DM1 (*Interpreting type 1 diabetes risk with genetics and single-cell epigenomics*). Su objetivo se describe cómo comprender cómo se origina la diabetes tipo 1 a nivel celular, como un paso fundamental para encontrar tratamientos que reviertan su curso y, en última instancia, prevengan la enfermedad.

En el caso de la DM1, las variantes de riesgo identificadas se han encontrado principalmente en las regiones no codificantes del genoma. En este estudio, los investigadores logran integrar datos provenientes de un GWAS con mapas epigenómicos en modelos celulares compuestos por células periféricas y de células beta de páncreas. El diseño de estudio es muy original, ya que combina dos enfoques: un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) y un diseño de epigenómica unicelular. En sus resultados han logrado cubrir varias respuestas hasta ahora poco estudiadas en genética y epigenética de la DM1 tales como:

1. identificar un papel causal predictivo para tipos celulares específicos en la DM1.
2. destacar el poder de los estudios de asociación a gran escala del genoma

Comentario de Literatura destacada

y la epigenómica de una sola célula para entender los orígenes celulares de una enfermedad compleja.

La identificación a través del mayor GWAS realizado hasta la fecha en DM1 analizando 520.580 muestras del genoma para identificar 69 nuevas señales de asociación y la localización cartográfica de 448.142 elementos reguladores cis (secuencias de ADN no codificantes dentro o cerca de un gen) es un avance inédito en este tipo de estudios.

La validación experimental a partir de la combinación de estas dos metodologías logró identificar funciones específicas de las variantes genéticas y descubrir un papel causal predictivo para las células exocrinas del páncreas en la DM1.

El estudio ha sido descrito como histórico, ya que define la importancia que podrían tener las células exocrinas disfuncionales como un contribuyente esencial en la DM1. El estudio permitió determinar qué genes exocrinos pueden tener un papel fundamental en la etiopatogenia de la enfermedad.

Análisis Estadístico

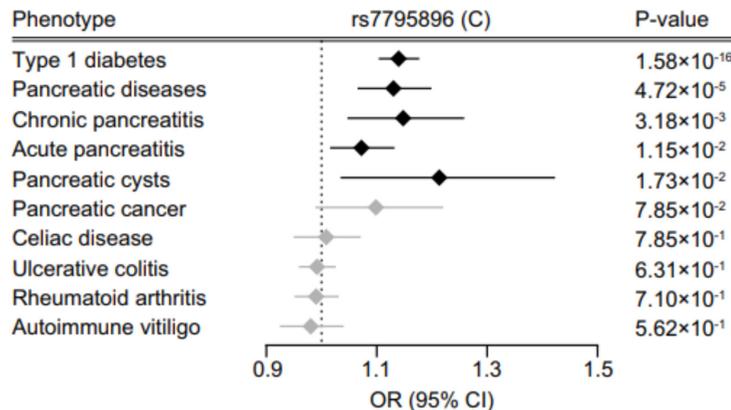
Desde el punto de vista estadístico, el artículo, al plantearse como un meta análisis, resulta ser muy interesante y concluyente. Usa técnicas sofisticadas en meta análisis tales como las meta regresiones, teniendo la virtud de expresar resultados en forma sencilla y explícita. Un ejemplo de esta última afirmación, se encuentra al final de la figura 10, que reproduzco a continuación:

Dónde se muestra en forma bastante estándar la meta asociación entre rs7795896 y distintas enfermedades auto inmunes.

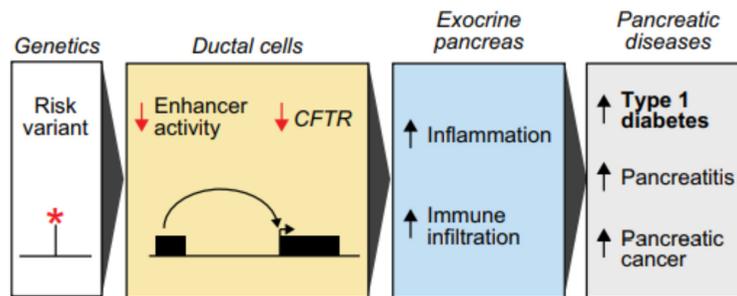
Una crítica al artículo, es que cuando se realiza un meta análisis, siempre es bueno poner en los métodos cuales fueron los algoritmos de búsqueda usados para incluir los artículos al meta análisis. Y el artículo no muestra un “funnel plot” para mostrar si en la selección de artículos se atisva algún sesgo de publicación, tampoco hay gran referencia a la homogeneidad de los estudios incluidos y su evaluación a través del test de Higgins.

Article

a



b



Extended Data Fig. 10 | Relationship between T1D and other pancreatic diseases. a, rs7795896 GWAS association for T1D (from full meta-analysis), pancreatic disease, and autoimmune disease. Points and lines represent OR estimates and 95% CI. Two-sided *P* values from GWAS meta-analysis are

unadjusted for multiple comparisons. **b,** Variants that regulate genes with specialized exocrine pancreas function influence T1D risk, and we hypothesize that these effects are mediated through inflammation and immune infiltration.