

## LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

### Bases moleculares de la arteritis de células gigantes

FOTO DEL GRUPO: OPCIONAL

**Investigador Principal: Ana Márquez Ortiz (email: [anamaort@ipb.csic.es](mailto:anamaort@ipb.csic.es))**

Centro de Trabajo: Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra

Teléfono: 958181641

#### **Resumen línea de investigación** (opcional)

Nuestra línea de investigación está centrada en la elucidación de los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de la arteritis de células gigantes. Esta enfermedad de naturaleza autoinmune se caracteriza por la inflamación de los vasos sanguíneos de mediano y gran calibre. Entre sus manifestaciones clínicas más relevantes se encuentran la pérdida de visión y los accidentes cerebro-vasculares.

La pared de los vasos sanguíneos representa un sitio inmunoprivilegiado y, por lo tanto, está libre de células inflamatorias. Sin embargo, en la arteritis de células gigantes se pierde el privilegio inmunológico y tanto las células inmunológicas innatas como las adaptativas, principalmente monocitos y linfocitos T CD4+, pueden acceder a la pared arterial, desencadenando un proceso inflamatorio que conduce a la oclusión de los vasos sanguíneos.

Aunque aún no se conoce la causa de esta patología, la arteritis de células gigantes presenta una etiología compleja en la que intervienen factores ambientales, genéticos y epigenéticos. En los últimos años, nuestro conocimiento del componente genético de esta vasculitis ha experimentado un aumento significativo, principalmente debido al desarrollo de los estudios genéticos a gran escala, como los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) y los estudios ImmunoChip. Sin embargo, aún estamos lejos de conocer las vías moleculares involucradas en su desarrollo.

Actualmente, nuestro grupo de investigación está llevando a cabo varios estudios con el fin de dilucidar la contribución genética y epigenética a la patogénesis de la arteritis de células gigantes, mediante el uso de aproximaciones genómicas (GWAS), epigenómicas (metilación del ADN) y transcriptómicas (RNA sequencing y single-cell RNA sequencing)

en tipos celulares relevantes en la enfermedad. Además, uno de nuestros principales objetivos es llevar a cabo la integración de los distintos datos -ómicos generados con el fin de tener una visión más clara de lo que ocurre a nivel molecular, así como caracterizar el papel funcional de las variantes genéticas asociadas con esta vasculitis.

## **PUBLICACIONES RECIENTES**

1. Martínez-López J, Márquez A, Pegoraro F, et al. Genome-wide association study identifies the first germline genetic variant associated with Erdheim Chester disease. *Arthritis Rheumatol.* 2023. In press.
2. Régnier P, Le Joncour A, Maciejewski-Duval A, et al. CTLA-4 Pathway Is Instrumental in Giant Cell Arteritis. *Circ Res.* 2023;133(4):298-312.
3. Ortiz-Fernández L, Carmona EG, Kerick M, et al. Identification of new risk loci shared across systemic vasculitides points towards potential target genes for drug repurposing. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2023;82(6):837-847.
4. Trivioli G, Márquez A, Martorana D, et al. Genetics of ANCA-associated vasculitis: role in pathogenesis, classification and management. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(10):559-574.
5. Martínez-López J, Kerick M, Ortiz-Fernández L, et al. FLT3 functional low-frequency variant rs76428106-C is associated with susceptibility to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2023; 6;62(SI):SI138-SI142.
6. Estupiñán-Moreno E, Ortiz-Fernández L, Li T, et al. Methylome and transcriptome profiling of giant cell arteritis monocytes reveals novel pathways involved in disease pathogenesis and molecular response to glucocorticoids. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(9):1290-300.
7. Madrid-Paredes A, Martín J, Márquez A. -Omic Approaches and Treatment Response in Rheumatoid Arthritis. *Pharmaceutics.* 2022;14(8):1648 (3/3).
8. Carmona EG, García-Giménez JA, López-Mejías R, et al. Identification of a shared genetic risk locus for Kawasaki disease and IgA vasculitis by a cross-phenotype meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(3):1204-1210.
9. Márquez A, Martín J. 2021. Genetic overlap between type 1 diabetes and other autoimmune diseases. *Seminars in Immunopathology.* 2022;44(1):81-97.

10. González-Serna D, Ochoa E, López-Isac E, et al. A cross-disease meta-GWAS identifies four new susceptibility loci shared between systemic sclerosis and Crohn's disease. *Sci Rep.* 2020;10(1):1862.
11. González-Serna D, Villanueva-Martin G, Acosta-Herrera M, Márquez A, Martín J. *Genes (Basel)*. Approaching Shared Pathophysiology in Immune-Mediated Diseases through Functional Genomics. 2020;11(12):1482.
12. Lamana A, Villares R, Seoane IV, et al. Identification of a Human SOCS1 Polymorphism That Predicts Rheumatoid Arthritis Severity. *Front Immunol.* 2020;11:1336.
13. Acosta-Herrera M, Martín J, Márquez A. Leveraging Genetic Findings for Precision Medicine in Vasculitis. *Frontiers in Immunology.* 2019;10:1796.
14. González-Serna D, Carmona EG, Ortego-Centeno N, et al. A TNFSF13B functional variant is not involved in systemic sclerosis and giant cell arteritis susceptibility. *PLoS One.* 2018;13(12):e0209343.
15. Martorana D, Márquez A, Carmona FD, et al. A large-scale genetic analysis reveals an autoimmune origin of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2018;142(5):1662-1665.
16. Márquez A, Kerick M, Zhernakova A, et al. Meta-analysis of immunochip data of four autoimmune diseases reveals novel single-disease and cross-phenotype associations. *Genome Medicine.* 2018;10(1):97.
17. Kuiper JJW, Setten JV, Devall M, et al. Functionally distinct ERAP1 and ERAP2 are a hallmark of HLA-A29-(Birdshot) Uveitis. *Hum Mol Genet.* 2018;27(24):4333-4343.

## **TESIS DIRIGIDAS RECIENTEMENTE**

David González Serna. Deciphering the genomic architecture of systemic sclerosis. Universidad de Granada. 2021.

## **PROYECTOS Y AYUDAS DE INVESTIGACIÓN**

1. Caracterización del perfil epigenómico de la arteritis de células gigantes (PID2022-136416OB-I00). Proyectos de Generación de Conocimiento, Ministerio de Ciencia e Innovación. IP: Ana Márquez Ortiz. 2023-2026. 262.500 €.
2. Red de Enfermedades Inflamatorias (RD21/0002/0039). Programa Red de Investigación Cooperativa Orientadas a Resultados en Salud (RICORS). IP: Javier Martín Ibáñez. 2022-2024. 109.403,80 €.

3. Exploring the genetic landscape of Erdheim-Chester disease by integrating GWAS and -omic data. ECD Global Alliance. IP: Francesco Pegoraro. 2022-2024. 50.000 \$.
4. Design of an integrative patients stratification approach for the systemic sclerosis management (339/C/2020). Fundació la Marató de TV3. IP: Laura Tío Barreras. 2021-2024. 379.020,52 €.
5. Avances en el conocimiento de las bases moleculares de la esclerosis sistémica: de las asociaciones genéticas a su implicación funcional (B-CTS-340-UGR18). Programa operativo FEDER Andalucía. IP: Norberto Ortego Centeno y Ana Márquez Ortiz. 2020-
6. 2022. 10.400 euros.
7. Análisis multi-ómico en pacientes con Covid-19 como predictor de la evolución de la enfermedad y su respuesta al tratamiento (CV20-77708). Consejería de Economía, Conocimiento, Empresas y Universidad. Junta de Andalucía. IP: Julio Galvez. 2020-2021. 75.000 euros.
8. HELICAL. HHealth data LInkage for ClinicAL benefit Programa H2020-MSCA-ITN-ETN. IP: Mark Little. 2018-2022. 250.900 €.
9. PI18/00040, Identificación de los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de la arteritis de células gigantes mediante secuenciación del transcriptoma de células T individuales. Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). IP: Ana Márquez Ortiz. 2019-2021. 87.120 €.
10. START. Molecular stratification of patients with giant cell arteritis to tailor glucocorticoid therapy. FOREUM Foundation for Research in Rheumatology. IP: Nicolo Pipitone. 2018-2021. 600.000 €.
11. CP17/00008, Study of the molecular basis of giant cell arteritis by integrating genomic, transcriptomic and methylation data Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). IP: Ana Márquez Ortiz. 2018-021. 100.000 €.

## **TRABAJOS FIN DE MÁSTER DIRIGIDOS**

1. Análisis de polimorfismos en los genes de autofagia ATG5, IRGM y ATG16L1 en pacientes con enfermedad de Chagas. David González Serna (2016).
2. Búsqueda de polimorfismos asociados al desarrollo de úlceras digitales en pacientes con esclerosis sistémica. Alejandro Sola García (2018).

3. Estudio de asociación de una variante genética funcional del gen TNFSF13B en arteritis de células gigantes y esclerosis sistémica. Elio Gabriel Carmona Rubio (2018).
4. Asociación de polimorfismos genéticos de IL18 con la enfermedad de Chagas en poblaciones latinoamericanas. Alexia Alcaraz Rubio (2019).
5. Estudio del componente genético compartido entre la vasculitis asociada a IgA y la enfermedad de Kawasaki. Jose Antonio García Gimenez (2020).
6. Estudio de las bases genéticas de la arteritis de células gigantes. Gonzalo Borrego Yáñez (2021).
7. Análisis de la expresión diferencial de factores de transcripción en células inmunológicas de pacientes con artritis reumatoide. Teresa Franco Perales (2022).
8. Estudio de asociación de polimorfismos codificantes de los genes C2 y C4 del complemento en la esclerosis sistémica. Rocío Cañete Gómez (2023).