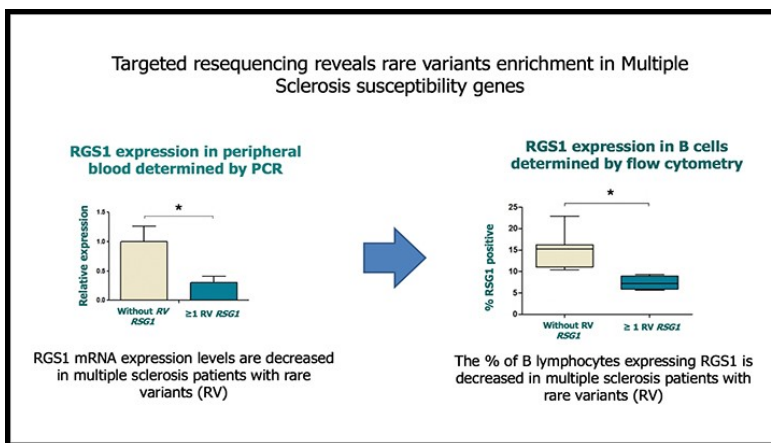


21/09/2020

## La reseqüenciació dirigida revela variants rares enriquides en gens susceptibles d'Esclerosi Múltiple



Per tal d'eixamplar el mapa de les variants genètiques implicades amb la malaltia de l'Esclerosi Múltiple (EM) i així explorar l'origen d'aquesta, el grup del Servei de Neurologia- Neuroimmunologia del Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat) i de l'Institut de Recerca Vall d'Hebron (VHIR) de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron ha estudiat el paper de les variants rarament associades a contreure EM, específicament ubicades a 4 dels 14 gens analitzats i vinculats amb EM. Sobretot és rellevant el comportament de les variants rares localitzades al gen RGS1, ja que són les úniques que generen canvis funcionals a pacients portadors

Els estudis d'associació de genoma complet han identificat aproximadament 200 variants genètiques comunes associades amb l'Esclerosi Múltiple (EM). No obstant això, es desconeix la contribució de les variants rares en el component genètic de la malaltia. D'acord amb això, l'objectiu d'aquest estudi va ser investigar el paper de les variants rares en el risc d'EM.

Es va realitzar una reseqüenciació d'ADN en els següents catorze gens associats amb la

malaltia: Fc receptor like 1 (FCRL1); regulator of G protein signaling 1 (RGS1); translocase of inner mitochondrial membrane domain containing 1 (TIMMDC1); hematopoietically Expressed homeobox (HHEX); C-X-C motif chemokine receptor 5 (CXCR5); lymphotoxin beta receptor (LTBR); Ts translation elongation factor, mitochondrial (TSFM); galactosylceramidase (GALC); TNF receptor associated factor 3 (TRAF3); signal Transducer and activator of transcription 3 (STAT3); TNF superfamily member 14 (TNFSF14); IFI30, lysosomal Thiol reductase (IFI30); CD40 molecule (CD40); i cytochrome P450 family 24 subfamily A member 1 (CYP24A1). L'estudi va incloure 545 pacients amb EM i 550 controls sans i hi van participar cinc centres que pertanyen a la Xarxa Espanyola d'EM (REEM). Es van identificar quatre regions enriquides amb variants rares en els gens CYP24A1, FCRL1, RGS1 i TRAF3, que es van associar de forma significativa amb l'EM.

Amb l'objectiu d'estudiar les conseqüències funcionals de les variants rares identificades en aquests quatre gens, es van realitzar primer estudis d'expressió gènica mitjançant PCR a temps real en cèl·lules mononuclears de sang perifèrica (CMSP) de pacients amb EM portadors i no portadors de les variants rares. L'expressió de RGS1 es va trobar disminuïda de manera significativa en CMSP de pacients portadors de variants rares en comparació amb els pacients sense variants rares. No es van observar diferències significatives en l'expressió de CYP24A1, FCRL1 i TRAF3 entre els dos grups de pacients. L'immunofenotipat i posterior anàlisi per citometria de flux en diferents poblacions cel·lulars de sang perifèrica va mostrar una disminució significativa en l'expressió de RGS1 en limfòcits B de pacients amb EM portadors de variants rares per aquest gen.

Finalment, tractant-se d'un gen induït per l'interferó-beta, també es van realitzar estudis *in vitro* d'expressió de RGS1 en presència d'interferó-beta, que van mostrar una menor expressió de RGS1 induïda per interferó-beta en pacients portadors de variants rares. Aquestes dades suggereixen que l'acumulació de variants rares en el gen RGS1 s'associa amb conseqüències funcionals en pacients amb EM com ara una disminució en l'expressió de RGS1, un percentatge reduït de limfòcits B que expressen RGS1, i una falta d'inducció en l'expressió del gen RGS1 per interferó-beta.

**Manuel Comabella López**<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

<sup>2</sup> Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat).

[manuel.comabella@vhir.org](mailto:manuel.comabella@vhir.org)

## Referències

Gil-Varea, E., Spataro, N., María Villar, L., Tejada-Velarde, A., Midaglia, L., Matesanz, F., Malhotra, S., Eixarch, H., Patsopoulos, N., Fernández, Ó., Oliver-Martos, B., Saiz, A., Llufríu, S., Ramió-Torrentà, Ll., Quintana, E., Izquierdo, G., Alcina, A., Bosch, E., Navarro, A., Montalban, X., Comabella, M. **Targeted resequencing reveals rare variants enrichment in multiple sclerosis susceptibility genes.** *Human Mutation, Variation, Informatics and Disease*. 2020 <https://doi.org/10.1002/humu.24016> [Epub ahead of print] PMID: [32196808](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196808/)

[View low-bandwidth version](#)