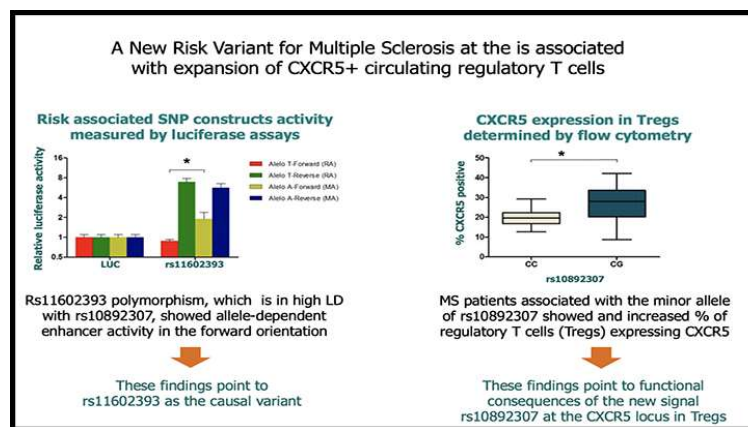


01/10/2020

Una nova variant de risc per a l'Esclerosi Múltiple està associada a l'expansió de les cèl·lules T reguladores circulatòries CXCR5 +



Conèixer més variants genètiques lligades a l'expressió de l'Esclerosi Múltiple (EM) permetria identificar els efectes que aquestes desencadenen i precisar el focus d'anàlisi per desemmascarar les causes que provoquen la malaltia. 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 investigat gens que hi estan vinculats, dels quals ha identificat tres variants rellevants. Destaca una variant del gen CXCR5 arran dels mecanismes deficients que activa i, per tant, indicis que explicarien l'associació del gen amb l'EM.

Els estudis d'associació de genoma complet han contribuït a la identificació aproximadament de 200 variants genètiques associades amb l'Esclerosi Múltiple (EM). No obstant això, encara es desconeix una part del component hereditari de l'EM. En aquest estudi, el principal objectiu va ser la identificació de noves variants genètiques associades amb el risc d'EM, així com la caracterització de les possibles conseqüències funcionals de les noves variants.

En una primera fase de l'estudi es va realitzar una reseqüenciació de gens de risc per a la malaltia en una cohort de 1070 pacients amb EM i controls sans i es van identificar 32 variants genètiques associades amb l'EM. En una segona fase de validació dels resultats, es van genotipar les 32 variants genètiques en una cohort independent de 3450 pacients amb EM i 1688 controls sans, amb la contribució de centres que pertanyen a la Xarxa Espanyola d'EM (REEM). Les tres variants genètiques que es van validar en aquesta cohort independent van ser les següents: (i) la variant rs10892307 localitzada en el gen CXCR5 (CXC motif chemokine receptor 5), amb un p-valor d' $1,37 \times 10^{-6}$ i una odds ràtio de 0,77; (ii) la variant rs2762943 localitzada en el gen CYP24A1 (cytochrome P450 family 24 subfamily A member 1), amb un p-valor de 0,04 i una odds ràtio d'1,16; i (iii) la variant rs1599932 posicionada en el gen TSFM (Ts translation elongation factor, mitochondrial) amb un p-valor de 0,001 i una odds ràtio de 0,85.

Estudis posteriors es van centrar en la variant rs10892307 del gen CXCR5, la qual va mostrar una major associació amb la malaltia. Una anàlisi de regressió logística condicional va evidenciar que la variant rs10892307 va constituir un nou senyal independent en el gen CXCR5, i un estudi mitjançant assaig reporter de luciferasa va revelar que la variant rs11602393, que es troba en elevat desequilibri de lligament amb rs10892307, va augmentar l'activitat de transcripció del promotor del gen CXCR5, suggerint que rs11602393 podria ser la variant causal que explicaria l'associació amb l'EM.

Finalment, l'immunofenotipat i l'anàlisi posterior per citometria de flux en diferents poblacions cel·lulars de sang perifèrica va mostrar que el percentatge de limfòcits T reguladors que expressa CXCR5 va augmentar de forma significativa en pacients amb EM portadors de l'al·lel menor per rs10892307. L'expansió de cèl·lules T reguladores circulants positives per CXCR5 constituiria la conseqüència funcional d'aquesta variant genètica associada al risc d'EM, i podria donar lloc a una reacció de centre germinal defectuosa amb un increment en la producció d'autoanticossos.

Manuel Comabella López^{1,2}

¹ Departament de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

² Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat).

manuel.comabella@vhir.org

Referències

Gil-Varea, E., Fedetz, M., Eixarch, H., Spataro, N., María Villar, L., Urcelay, E., Saiz, A., Fernández, Ó., Leyva, L., Ramió-Torrentà, Ll., Vandenbroeck, K., Otaegui, D., Castillo-Triviño, T., Izquierdo, G., Malhotra, S., Bosch, E., Navarro, A., Alcina, A., Montalban, X., Matesanz, F., Comabella, M. **A New Risk Variant for Multiple Sclerosis at 11q23.3 Locus Is Associated with Expansion of CXCR5+ Circulating Regulatory T Cells.** *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(3): 625. DOI: [10.3390/jcm9030625](https://doi.org/10.3390/jcm9030625)

[View low-bandwidth version](#)