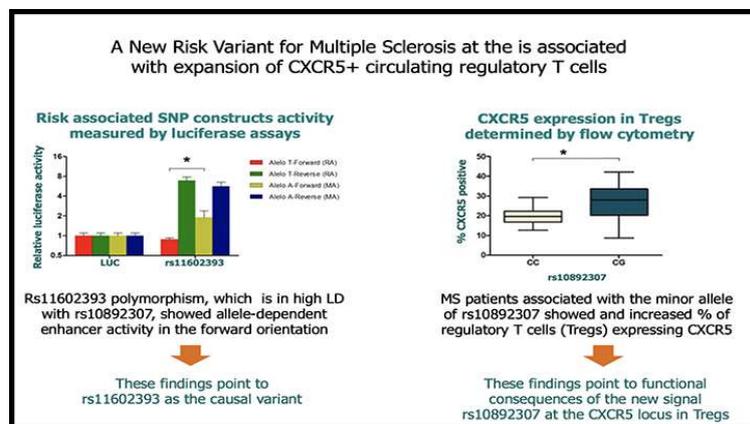


01/10/2020

Una nueva variante de riesgo para la Esclerosis Múltiple está asociada a la expansión de las células T reguladoras circulatorias CXCR5 +



Conocer más variantes genéticas ligadas a la expresión de la Esclerosis Múltiple (EM) permitiría identificar los efectos que estas desencadenan y precisar el foco de análisis para desenmascarar las causas que provocan la enfermedad. El grupo del Servicio de Neurología- Neuroinmunología del Centro de Esclerosis Múltiple de Cataluña (Cemcat) y del Instituto de Investigación Vall d'Hebron (VHIR) del Hospital Universitario Vall d'Hebron ha investigado genes que están vinculados a esta, de los cuales ha identificado tres variantes relevantes. Destaca una variante del gen CXCR5 a raíz de los mecanismos deficientes que activa y, por tanto, indicios que explicarían la asociación del gen con la EM.

Los estudios de asociación del genoma completo han contribuido a la identificación de aproximadamente 200 variantes genéticas asociadas con la Esclerosis Múltiple (EM). Sin embargo, una parte del componente hereditario de la EM todavía sigue siendo desconocido. En este estudio, el principal objetivo fue la identificación de nuevas variantes genéticas asociadas con el riesgo de EM, así como la caracterización de las posibles consecuencias funcionales de las nuevas variantes.

En una primera fase del estudio se realizó una resecuenciación de genes de riesgo para la enfermedad en una cohorte de 1070 pacientes con EM y controles sanos. Se identificaron 32 variantes genéticas asociadas con la EM. En una segunda fase de validación de los resultados, las 32 variantes genéticas se genotiparon en una cohorte independiente de 3450 pacientes con EM y 1688 controles sanos, con la contribución de centros que pertenecen a la Red Española de EM (REEM). Las tres variantes genéticas que se validaron en dicha cohorte independiente fueron las siguientes: (i) la variante rs10892307 localizada en el gen CXCR5 (C-X-C motif chemokine receptor 5), con un p-valor de $1,37 \times 10^{-6}$ y una odds ratio de 0,77; (ii) la variante rs2762943 localizada en el gen CYP24A1 (cytochrome P450 family 24 subfamily A member 1), con un p-valor de 0,04 y una odds ratio de 1,16; y (iii) la variante rs1599932 posicionada en el gen TSFM (Ts translation elongation factor, mitochondrial) con un p-valor de 0,001 y una odds ratio de 0,85.

Estudios posteriores se centraron en la variante rs10892307 del gen CXCR5, que fue la que mostró una mayor asociación con la enfermedad. Un análisis de regresión logística condicional evidenció que la variante rs10892307 constituyó una nueva señal independiente en el gen CXCR5, y un estudio mediante ensayo reportero de luciferasa reveló que la variante rs11602393, que se encuentra en elevado desequilibrio de ligamiento con rs10892307, aumentó la actividad de transcripción del promotor del gen CXCR5, sugiriendo que rs11602393 podría ser la variante causal que explicaría la asociación con la EM.

Finalmente, el inmunofenotipado y análisis posterior por citometría de flujo en diferentes poblaciones celulares de sangre periférica mostró que el porcentaje de linfocitos T reguladores que expresa CXCR5 se encontró aumentado de forma significativa en pacientes con EM portadores del alelo menor para rs10892307. La expansión de células T reguladoras circulantes positivas para CXCR5 constituiría la consecuencia funcional de dicha variante genética asociada con el riesgo de EM, y podría dar lugar a una reacción de centro germinal defectuosa con un incremento en la producción de autoanticuerpos.

Manuel Comabella López 1,2

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

2 Centri de Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat).

manuel.comabella@vhir.org

Referencias

Gil-Varea, E., Fedetz, M., Eixarch, H., Spataro, N., María Villar, L., Urcelay, E., Saiz, A., Fernández, Ó., Leyva, L., Ramió-Torrentà, Ll., Vandebroek, 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](#)