

A UN PASO DE CONOCER LAS CAUSAS EPIGENÉTICAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE



La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad compleja de etiología desconocida, con mecanismos patogénicos parcialmente conocidos, incurable y que es la principal causa de discapacidad de origen neurológico no traumático en adultos jóvenes.

✓ **OBJETIVO**

Mínimo: 3.000 €
Óptimo: 25.000 €

✓ **UBICACIÓN**

Girona





Descripción

102 casos de EM por cada 100.000 habitantes que debutan entre los 20 y los 40 años (Fuente: Otero-Romero et al., 2015)



¿Qué está ocurriendo?

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por múltiples lesiones desmielinizantes. La etiología de la EM es aún desconocida, pero requiere una compleja interacción entre factores genéticos, ambientales. La metilación del DNA (DNAm) es un mecanismo epigenético que modera las interacciones gen-ambiente y que proporciona una heredable y estable componente de regulación epigenética.



¿Por qué?

La metilación del DNA un mecanismo muy importante implicado en la regulación de procesos biológicos claves para la célula como son la regulación génica o el desarrollo normal del cerebro. También se han observado diferentes patrones de metilación relacionados con trastornos psiquiátricos o relacionados con diferentes enfermedades autoinmunes. Los cambios en el metiloma y, como consecuencia, los cambios en la expresión génica representan una fuente importante de identificación de biomarcadores.



¿Y ahora qué podemos hacer?

La presente investigación se centra en el estudio de tipos celulares homogéneos (linfocitos B y T) aislados de lesiones desmielinizantes de sustancia blanca procedente de cerebros post-mortem de pacientes EM. Nos proponemos los siguientes objetivos: 1. Aislar poblaciones celulares de CD4+ (células T), CD19+ (células B) en dichas lesiones cerebrales. 2. Identificar el perfil de DNAm en células T y B de forma individual. 3. Caracterizar los cambios proteicos subyacentes a la metilación del DNA.



PRECIPITANDO ¿A qué se dedicará tu aportación?



La presente propuesta de investigación comprende una extensa variedad de técnicas y habilidades. El objetivo mínimo (3.000 €) permitiría identificar y seleccionar las lesiones desmielinizantes en tejido cerebral, la digestión mecánica y enzimática de la lesión así como la purificación de los linfocitos B y T. Si conseguimos recaudar entre 3.000 y 8.000 € podremos proceder al aislamiento de DNA/RNA y proteínas totales de cada uno de los tipos celulares. Si llegamos a recaudar la cantidad óptima, se procederá a la inmunoprecipitación del DNA, su secuenciación masiva por MEDIP seq., el análisis bioinformático de los datos generados y finalmente la validación de los resultados a nivel proteico. Cualquier cantidad de dinero superior a los 25.000 € será destinada a la validación de los resultados en sangre.



¿Quieres saber más?

¿Quieres saber más?

1. Sobre la EM:

<https://www.fem.es/>

<https://www.esclerosismultiple.com/>

2. Sobre epigenética y la EM:

<http://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-modificaciones-epigeneticas-neurologia-alteraciones-metilacion-S0213485315000638>



Repercusiones del proyecto

El objetivo de esta propuesta de investigación es estudiar los cambios de DNAm in situ, es decir, en la misma lesión y analizar específicamente los cambios del DNAm en linfocitos T y B. Con este trabajo pretendemos identificar qué genes o rutas metabólicas de las células T y B participan en el daño axonal y en la neurodegeneración. El análisis exhaustivo de los procesos subyacentes a la metilación del DNA en estos tipos celulares aportará un conocimiento más completo de la patogenia de la enfermedad que será de gran utilidad para identificar nuevas dianas terapéuticas. En consecuencia, los



resultados que se generarán en esta investigación beneficiarán a corto-medio plazo a los pacientes de EM tanto en su diagnóstico precoz como en su prognosis.



Otros datos

Publicaciones

Quintana E, Ortega FJ, Robles-Cedeño R, Villar ML, Buxó M, Mercader JM, Alvarez-Cermeno JC, Pueyo N, Perkal H, Fernandez-Real JM, Ramio-Torrenta L. mi RNAs in cerebrospinal fluid identify patients with MS and specifically those with lipid-specific oligoclonal IgM bands. *MultipleSclerosis J.* 2016. doi: 10.1177/1352458516684213

Quintana E, Coll C, Salavedra-Pont J, Muñoz-San Martín M, Robles-Cedeño R, Tomàs-Roig J, et al. Cognitive impairment in early stages of multiple sclerosis is associated with high cerebrospinal fluid levels of chitinase 3-like 1 and neurofilament light chain. *Eur J Neurol.* 2018;25(9):1189–91.

Tomas-Roig J*, Benito E, Agis-Balboa RC, Piscitelli F, Hoyer-Fender S, Di Marzo V, Havemann-Reinecke U*(senior co-authorship). Chronic exposure to cannabinoids during adolescence causes long-lasting behavioral deficits in adult mice. *Addict Biol.* 2016. doi: 10.1111/adb.12446.



Ubicación





Instituto de Investigación Biomédica de Girona Dr. Josep Trueta
(IDIBGI)

ParcHospitalari Martí i Julià de Salt - Edifici M2
17190 Salt

Gerona

España



¿Quién está detrás de este proyecto?

Nuestro grupo consta de un equipo multidisciplinar dedicado al estudio, diagnóstico, seguimiento y tratamiento de los pacientes con esclerosis múltiple. El grupo está formado por neurólogos, enfermeros, neuropsicólogos, psicólogos, personal de laboratorio, radiólogos y personal administrativo.

El Dr. J Tomas Roig realizó su formación pre-doctoral sobre el modelo animal de esclerosis múltiple por cuprizona y también estudio el proceso de diferenciación de los oligodendrocitos en vitro. Durante su etapa pre-doctoral, hizo una estancia de 6 meses en la Universidad de Toronto (Canadá) donde estudió el modelo de desmielinización y remielinización por cuprizona en animales transgénicos. Posteriormente, hizo su postdoc en Göttingen (Alemania) durante el período comprendido entre 2010 y 2017. De su estancia como postdoc, el Dr. Tomas Roig ha publicado 5 artículos como corresponding author y senior authorship. Tiene probada experiencia en captar fondos



internacionales con fines experimentales (DFG TO 977/1-1 (2017-2020) y DFG CNMPB C1-6 (2013-2017)).

El equipo de investigación se ha fijado como meta caracterizar los mecanismos epigenéticos involucrados en la patogénesis de la EM, mediante tanto el estudio de los microRNAs como el patrón de metilación DNA. En concreto, hemos identificado en líquido cefalorraquídeo un grupo de miRNAs (miR-365, miR-21, miR-191, miR-199a-3p, miR-328, miR-30a-5p, miR-150, miR-106a, miR-146a and miR-645) diferencialmente expresados en pacientes con EM comparado con controles. Además, los miR-30a-5p, miR-150 and miR-645 estaban sobre-expresados en pacientes con bandas oligoclonales de IgM líquido específicas (BOCML+) en comparación con sujetos controles (Quintana et al., 2016). Recientemente, el grupo de investigación consiguió financiamiento del Instituto de Salud Carlos III para analizar el perfil de metilación de poblaciones celulares homogéneas procedentes de sangre fresca periférica de pacientes recién diagnosticados con EM como también de sujetos control (PI: LI. Ramíó-Torrentà, ref. PI16/1140) y co-financiado por el Ministerio de Investigación alemán (PI: J. Tomas-Roig, ref. TO 977/1-1). Nuestras recientes publicaciones en el campo de la epigenética y nuestra probada capacidad para conseguir financiación tanto a nivel nacional como internacional avalan nuestra trayectoria científica y profesional.

