



Sevilla / Madrid, miércoles 11 de octubre de 2023

Un estudio del CSIC aborda el papel de las mutaciones hereditarias en la enfermedad rara de Erdheim-Chester

- Este trabajo supone un paso hacia delante en la comprensión del desarrollo de esta patología, que padecen menos de 2000 personas
- La investigación ha contado con la colaboración de más de 20 investigadores de centros y hospitales de Estados Unidos, Reino Unido, Francia, Italia y España



Cadenas de ADN.

Una investigación llevada a cabo en el Instituto de Parasitología y Biomedicina López-Neyra (IPBLN) de Granada, perteneciente al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), señala el relevante rol de las mutaciones germinales en la enfermedad de Erdheim-Chester. Este avance en el conocimiento de la patología se ha conseguido a través del primer estudio de asociación de genoma completo (GWAS, de sus siglas en

inglés) realizado en la enfermedad de Erdheim-Chester, liderado por los investigadores Javier Martín, Ana Márquez y Javier Martínez pertenecientes al IPBLN-CSIC.

Esta patología es considerada una histiocitosis rara con menos de 2.000 casos registrados en todo el mundo y que es potencialmente mortal. Las histiocitosis se caracterizan por una proliferación descontrolada de células sanguíneas, que migran a diferentes órganos donde provocan una inflamación y el consiguiente daño. “La enfermedad de Erdheim-Chester guarda parecido con una leucemia, pero también con una enfermedad autoinflamatoria. Se trata, por tanto, de una patología bastante peculiar”, afirma Javier Martín, Profesor de Investigación del CSIC.

Esta multiplicación excesiva de células sanguíneas es el resultado de la aparición de mutaciones que les confieren una ventaja a la hora de dividirse y expandirse. Sin embargo, es crucial distinguir entre dos tipos de mutaciones: las somáticas, que se producen en un momento específico durante la vida, y las germinales, que se heredan de los padres. En muchos tipos de cáncer pueden aparecer simultáneamente ambos tipos de mutaciones. Aunque no se puede precisar cuándo ocurren las primeras, sí es posible evaluar si las segundas influyen en el riesgo de desarrollar una enfermedad. “A lo largo de los últimos años, se han descrito diferentes mutaciones somáticas relacionadas con la enfermedad de Erdheim-Chester, sin embargo, se desconocía por completo el papel que podían jugar las mutaciones germinales en la patología”, explica la investigadora del CSIC Ana Márquez. La implicación de este tipo de mutaciones hereditarias en la enfermedad de Erdheim-Chester resulta de gran interés ya que podría facilitar un diagnóstico temprano de la enfermedad.

Recientemente, la revista *Arthritis & Rheumatology*, una de las revistas más relevantes en el área de reumatología, ha publicado los resultados de un estudio internacional que ha investigado la asociación de mutaciones germinales al desarrollo de la enfermedad de Erdheim-Chester. Esta investigación, en la que han participado investigadores de Estados Unidos, Italia, Francia, Reino Unido y España, ha logrado identificar por primera vez una región genómica localizada en el cromosoma 18 asociada a un mayor riesgo a padecer la enfermedad.

A través de un estudio genético a gran escala o GWAS realizado con más de cinco millones de variantes génicas y que incluye a 255 pacientes y más de 7.000 individuos sanos, esta investigación demuestra la importancia de las mutaciones germinales, aquellas consideradas hereditarias, en la patología. Además de esta asociación significativa en el cromosoma 18, también se han identificado otras regiones en todo el genoma que podrían tener implicaciones en la enfermedad, aunque serán necesarios estudios posteriores que confirmen estos resultados.

El análisis genómico permite identificar nuevos biomarcadores de la enfermedad

La proteína de unión a SET (*SETBP1*) es el gen más cercano a esta región genómica asociada. La función de este gen es regular la multiplicación de células sanguíneas, y aunque no se ha asociado previamente a la enfermedad de Erdheim-Chester, sí que ha sido relacionado previamente con la hematopoyesis clonal, un proceso bastante

relevante en el desarrollo de esta. Además de *SETBP1*, se han identificado otros genes que podrían estar relacionados con esta región genómica, añadiendo nuevas vías de estudio en la patología.

Para el investigador predoctoral Javier Martínez, este trabajo, fruto de una importante colaboración internacional, supone un paso importante en la comprensión del desarrollo de una enfermedad con tan baja prevalencia como es la enfermedad de Erdheim-Chester: “El estudio de esta patología a nivel molecular es clave para mejorar el diagnóstico y la elección de tratamientos efectivos, siempre con el objetivo de mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes”.

Javier Martínez-López MSc, Ana Márquez PhD, Francesco Pegoraro MD, PhD, Lourdes Ortiz-Fernández PhD, Marialbert Acosta-Herrera PhD, Martin Kerick PhD, Elena Gelain PhD, Eli L. Diamond MD, Benjamin H. Durham MD, Omar Abdel-Wahab MD, Ronald S. Go MD, Matthew J. Koster MD, Lorenzo Dagna MD, Corrado Campochiaro MD, Matthew Collin MD, PhD, Paul Milne MD, PhD, Juvianee I. Estrada-Veras MD, Kevin O'Brien MS, CRNP, Matthias Papo MD, PhD, Fleur Cohen-Aubar MD, Zahir Amoura MD, Julien Haroche MD, PhD, Javier Martín MD, PhD, Augusto Vaglio MD, PhD. **Genome-wide association study identifies the first germline genetic variant associated with Erdheim Chester disease.** *Arthritis & Rheumatology*. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.42673>

CSIC Comunicación Andalucía y Extremadura

comunicacion@csic.es