GENIUS: INFLUENCIAS GENÉTICAS EN EL RESULTADO FUNCIONAL DEL ICTUS

Dra. Raquel Rabionet Janssen
Fundació per a la Recerca i la Docència Sant Joan de Déu

1. Resumen

En este proyecto hemos querido estudiar si existen variantes genéticas que influyen en el nivel de discapacidad que tendrá un paciente que ha sufrido un ictus. Sabemos que hay mucha variabilidad en el grado de discapacidad después de sufrir un ictus, y también conocemos muchos factores que explican esta discapacidad, como el lugar del cerebro donde se ha dado el ictus, el tamaño del área que ha quedado sin irrigación sanguínea, la edad del paciente, etc. Sin embargo, cuando intentamos comparar pacientes con la mayor similitud posible en estos aspectos, seguimos viendo variabilidad en el grado de discapacidad. Nuestra hipótesis es que esta variabilidad podría explicarse, en parte, por diferencias genéticas. Y que estas diferencias se encontrarían en genes que participan en el proceso biológico de recuperación del ictus. Por tanto, conocer estas variantes nos permitirá avanzar hacia la medicina personalizada de estos pacientes y comprender mejor los mecanismos que se activan en el organismo en respuesta al ictus y que intervienen en su recuperación.
Para ello, partimos de unos datos previos en los que habíamos estudiado un subgrupo muy pequeño de pacientes, 90, muy bien caracterizados, en los extremos de la recuperación (41 de los que se recuperaron mejor y 49 de los de peor recuperación), e hicimos grupos muy similares en cuanto a otras variables implicadas en la variabilidad del resultado del ictus. Este estudio nos sirvió para escoger unos 70 genes que podían ser interesantes, a los que añadimos otros genes y regiones del genoma relevantes según datos de su función. Y de todas estas regiones del genoma obtuvimos la secuencia en 700 pacientes con ictus isquémico de subtipos concretos. A partir de ahí identificamos las variantes y realizamos un análisis estadístico para ver si alguno de estos genes presentaba más variantes en los pacientes que se recuperan mejor (se trataría de variantes protectoras) o los que se recuperan peor (serían variantes de riesgo).

Para realizar el análisis estadístico quisimos desarrollar una herramienta estadística específica para el análisis de variantes raras. Este tipo de estudios se hace analizando conjuntamente todas las variantes que se encuentran en un mismo gen, en lugar de estudiando cada variante por separado. Aunque ya existían programas y algoritmos para hacer este tipo de análisis, el nuestro se basa en una aproximación computacional desarrollada recientemente (INLA), que nos permite mejorar el poder estadístico del análisis.

2. Resultados

En el análisis estadístico se ha identificado un gen que presenta variantes casi únicamente en los pacientes que tienen una buena recuperación. Estas variantes son variantes muy poco frecuentes, entre todos los pacientes (los del estudio previo y este estudio) solo hemos identificado a 11 con variantes en este gen, y 10 de ellos presentan una buena recuperación. Aunque parecen muy pocos (11 de 771 pacientes), los resultados son estadísticamente significativos. Este gen produce una proteína que está implicada en la respuesta inflamatoria que se da después del ictus. Ahora estamos intentando ver el efecto de estas variantes que hemos identificado en la función de la proteína.

Además, también hemos encontrado otro gen que presenta más variantes en los pacientes con mayor discapacidad después del ictus, pero en este caso el análisis estadístico no es tan claro y necesitaríamos obtener datos de más pacientes para poder confirmar este resultado. Este gen estaría involucrado en la formación de las uniones adherentes y, posiblemente, en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, un proceso que ya ha sido implicado en la recuperación del ictus en un estudio de asociación de variantes frecuentes (GWAS).

Como ya se ha mencionado, para el análisis estadístico desarrollamos una herramienta específica para el análisis de variantes genéticas de baja frecuencia. Esta herramienta, desarrollada en un proyecto colaborativo con otros investigadores, se basa en un modelo computacional y estadístico novedoso llamado INLA (Integrated Nested Laplace Aproximations). En ensayos con datos simulados, hemos visto que nuestra herramienta es más potente que las herramientas utilizadas más frecuentemente en estudios de asociación de variantes raras (como el que hemos realizado nosotros).

3. Relevancia y posibles implicaciones futuras

Nuestros resultados resaltan la relevancia del proceso inflamatorio en la recuperación postisquemia y podrían apuntar a una posible intervención terapéutica: podría bloquearse la función de este gen para mejorar el pronóstico de los pacientes que han sufrido un ictus. Actualmente se dispone de muy pocas opciones de tratamiento en el

ictus, y algunas de ellas solo pueden tener lugar en las primeras horas. Por tanto, sería muy importante poder realizar un tratamiento que redujera las secuelas en un rango temporal más amplio.

Por otra parte, creemos que la herramienta estadística que hemos desarrollado puede ser útil en muchos otros proyectos de asociación de variantes raras, y por ello está disponible de forma gratuita en los repositorios adecuados.

4. Bibliografía científica generada

Se ha generado una publicación del método estadístico utilizado para el análisis.

Título: *Efficient and flexible Integration of variant characteristics in rare variant association studies using integrated nested Laplace approximation*
Autores: Susak H, Serra-Saurina L, Demidov G, Rabionet R, Domènech L, Bosio M, Muyas F, Estivill X, Escaramís G, Ossowski S
Referencia: *PLoS Comput Biol*. 2021;17(2):e1007784 (2021)
doi:10.1371/journal.pcbi.1007784

Y se han presentado los resultados del estudio en un congreso internacional, al tiempo que se está ultimando su publicación en una revista científica.

Título: "Genetic influences on functional outcome after stroke"
Autores: Alcaide E, Martínez-Gil N, Escaramís G, Lazcano U, Mola-Caminal M, Carrera C, Vives-Bauzà C, Jiménez-Conde J, Fernández-Cadenas I, Rabionet R
Congreso de la Sociedad Europea de Genética Humana (virtual). *Abstract* publicado en: European Journal of Human Genetics (2022) 30:88–608; P05.050.D