Determinări genetice in LES

Dr. R. M. Dragotoiu

**Lupusul Eritematos Sistemic (LES), *boala cu o mie de feţe*, este o afecţiune cronică, ce afectează în special femeile (90% din cazuri). Complexitatea şi imprevizibilitatea bolii au un impact devastator asupra vieţii sociale, precum şi asupra activităţii profesionale a pacientului. P**revalenţa LES este in populatia generala de 20-150 cazuri la 100 000.

Potrivit statisticilor prezentate în cadrul Congresului Naţional de Reumatologie din 2012, 93% dintre pacienţii cu LES din România sunt femei cu vârsta medie de 43 de ani. Două treimi dintre pacienţii adulţi au vârsta sub 45 de ani. **5 din 10 pacienţi nu îşi mai pot continua activitatea profesională din cauza bolii şi** în pofida creşterii ratei de supravieţuire, **15-20% dintre pacienţii cu LES decedează într-un interval de 15 ani după diagnosticare.**

**Descifrarea mecanismelor patogenice este incă şi astăzi o provocare fiind necesară ȋn vederea elaborării unor tratmente eficiente. Ca urmare a studiilor genetice si genomice individuale şi populaţionale din ultimii ani medicina şi respectiv tratamentele se doresc a fi direcţionate cât mai precis pe caracterele unice ale genotipului pacientului, efectuându-se astfel o terapie personalizată ţintită direct pe modificarea existentă ȋn bagajul informational celular.**

**LES este considerat o boala multifactorială şi poligenică: moştenirea genetică determină o susceptibilitate pentru apariţia bolii, ȋn cazul ȋn care se asociază şi anumiţi factori de mediu. Studii de tipul GWAS (genome wide association study) au identificat variatii genomice, care apar mai frecvent la persoanele cu LES. Pentru a confirma descoperirile si pentru a gasi eventual alelele, care determina apariţia fenotipului particular din LES, s-a creat un consorţiu cu peste 50 de grupuri de cercetători din ȋntreaga lume. Studiul (« LLAS2 ») a adus noi date sau a confirmat asocierile varianta genica – boala, dar tot nu se poate simplifica originea LES la o boala monogenică.**

**Alţi cercetători susţin influenţa factorilor epigenetici : metilarea sau demetilarea, acetilarea sau dezacetilarea cozilor histonice, metilarea citozinei din insulele CpG ale ADNului. Tinând cont de faptul că modificările epigenetice sunt influenţate de factori de mediu (precum este dovedit efectul alimentaţiei predecesorilor, dar poate nu este singurul), se poate ca această maladie, asemeni altor boli autoimune, să nu fie datorată unui defect unic, pe care il caută ȋncă medicina, ci să fie rezultatul efectului aditiv al bagajului genetic şi al unor factori externi organismului.**

**Totuşi au existat studii familiale care certificau un tip de ereditate monogenică autozomal recesivă (gena** DNASE1L3 de pe cromozomul 3p14.3), iar altele una autozomal dominantă :

| **Localizare** | **Fenotip** | **Gena/Locus** | **Gena/Locus  nr. ȋn OMIM** |
| --- | --- | --- | --- |
| [1p13.2](http://omim.org/geneMap/1/790?start=-3&limit=10&highlight=790) | Susceptibilitate | PTPN22 | [600716](http://omim.org/entry/600716) |
| [1q23.3](http://omim.org/geneMap/1/1155?start=-3&limit=10&highlight=1155) | Susceptibilitate nefrită lupică | FCGR2A | [146790](http://omim.org/entry/146790) |
| [1q23.3](http://omim.org/geneMap/1/1161?start=-3&limit=10&highlight=1161) | Susceptibilitate | FCGR2B | [604590](http://omim.org/entry/604590) |
| [2q33.2](http://omim.org/geneMap/2/791?start=-3&limit=10&highlight=791) | Susceptibilitate | CTLA4 | [123890](http://omim.org/entry/123890) |
| [3p21.31](http://omim.org/geneMap/3/238?start=-3&limit=10&highlight=238) | Susceptibilitate | TREX1 | [606609](http://omim.org/entry/606609) |
| [16p13.3](http://omim.org/geneMap/16/123?start=-3&limit=10&highlight=123) | Susceptibilitate | DNASE1 | [125505](http://omim.org/entry/125505) |

**La noi in ţară se poate determina, de exemplu prin reacţia PCR urmată de electroforeza, prezenţa unei modificări la nivel HLA DR2/DR3, care asociază un risc relativ de apariţie a LES de 5,8. Dar analiza nu este specifică, diagnosticul necesitând şi alte investigaţii şi dovezi clinice si de laborator.**

**In timpul sfatului genetic din cadrul unei consultatii genetice se poate discuta cu membrii familiei dacă există sau nu un risc de recurenţă a bolii şi eventual să se identifice factorii ‘trigger’ (declanşatori) pentru apariţia LES, precum: dieta, infecţiile virale,** efortul fizic şi/sau psihic extenuant, expunerea la substanţe chimice toxice sau chiar la lumina solară, medicul genetician putând analiza, interpreta si explica dacă ȋn acel caz boala este transmisă ereditar monogenic sau multifactorial.