

SUMMARY

Systemic sclerosis or scleroderma (SSc) is an autoimmune disease characterized by dysregulation of the immune system and fibrosis of skin and internal organs. The disease dramatically decreases the quality of life and life expectancy of patients. The pathogenesis of SSc is complex, where genetic factors play a key role on disease presentation and progression. Our group has led at the international level the identification of genetic risk factors for SSc. However, the role of SSc-associated variants at the molecular level is still largely unknown. Most of the SSc-associated genetic signals are located in the non-coding genome, making it difficult to identify the causal variants, to determine the genes affected by them, or the mechanisms or cell types in which they play a biological role. Therefore, new strategies are needed to define and validate the functional effect of SSc-risk variants. In this project, we propose to perform the first study of the global chromatin regulatory landscape of relevant cell types in the pathogenesis of the disease, like monocytes, CD4+ T cells and skin fibroblasts. We will assess genes in open chromatin regions by performing ATAC-seq and predicting transcription factor (TF) binding in SSc patients and controls. Furthermore, histone mark and TF patterns will be evaluated by ChIP-seq to identify differentially regulated genes. In addition, a transcriptome analysis will be performed to validate shifts on gene expression of the previously identified genes and to explore the role of long non-coding RNAs in the disease. Finally, the integrative analysis of these data with the previous genomic data from our laboratory, will allow assigning a functional role to non-coding genetic variation associated with the disease, which will be complemented with massive parallel reporter assay (MPRA) screening, thus providing new insights in defining causal genetic risk for SSc. These findings will help to reveal more detailed mechanisms of pathogenesis of SSc and thus lead to better precise diagnosis and treatment

RESUMEN

La esclerosis sistémica o esclerodermia (ES) es una enfermedad autoinmune caracterizada por el desequilibrio inmunitario, la disfunción endotelial y la fibrosis, que disminuye drásticamente la calidad y la esperanza de vida de los pacientes que la padecen. Se trata de una enfermedad compleja, en la que los factores genéticos desempeñan un papel fundamental tanto en el desarrollo de la enfermedad como en su progresión. Hasta la fecha, nuestro grupo ha liderado a nivel internacional la identificación de los factores de riesgo genéticos de la ES. Sin embargo, se sabe muy poco sobre el papel de las variantes asociadas a la ES a nivel molecular. La mayoría de las señales identificadas se encuentran en el genoma no codificante, lo que dificulta la identificación de las variantes causales, la determinación de los genes afectados por ellas o los mecanismos o tipos celulares en los que desempeñan un papel biológico. Por lo tanto, se necesitan nuevas estrategias para definir y validar el efecto funcional de las variantes de riesgo de la ES. En este proyecto, nos proponemos realizar el primer estudio del perfil global de regulación de la cromatina de tipos celulares con un papel crucial en la patogénesis de la enfermedad, como monocitos, células T CD4+ y fibroblastos de piel. Evaluaremos los genes en regiones de cromatina abierta realizando ATAC-seq y prediciendo la unión de factores de transcripción (FT) en pacientes con ES y en controles. Además, se evaluarán los patrones de marcas de histonas y FT mediante ChIP-seq para identificar los genes regulados de forma

diferencial. Además, se realizará un análisis del transcriptoma para validar los cambios en la expresión génica de los genes previamente identificados y para explorar el papel de los ARN largos no codificantes en la enfermedad. Por último, el análisis integrador de estos datos con los datos genómicos previamente generados por nuestro laboratorio, permitirá asignar un papel funcional a la variación genética no codificante asociada a la enfermedad, que se complementará con “massive parallel reporter assay” (MPRA), proporcionando así nuevos conocimientos en la definición del riesgo genético causal para la ES. Estos hallazgos ahondarán en el conocimiento de los mecanismos moleculares implicados en la ES y, por lo tanto, en el desarrollo de nuevas y más precisas herramientas diagnósticas y aproximaciones terapéuticas.