



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

IV. IKERGAZTE NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2021eko ekainaren 9, 10 eta 11a
Gasteiz, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)

OSASUN ZIENTZIAK

**RNAren N⁶-metiladenosina (m⁶A)
modifikazioren rol berriak hesteko
inflamazioaren garapenean eta
tratamenduan**

*Ane Olazagoitia-Garmendia, Maialen
Sebastian-DelaCruz, Iraia Garcia-
Santisteban, Luis Manuel Mendoza,
Alain Huerta, Iñaki Irastorza,
Jose Antonio Rodriguez,
Jose Ramon Bilbao eta
Ainara Castellanos-Rubio*

151-157 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.iv.04.19>



RNAREN N⁶-METILADENOSINA (m⁶A) MODIFIKAZIOAREN ROL BERRIAK HESTEKO INFLAMAZIOAREN GARAPENEAN ETA TRATAMENDUAN

Olazagoitia-Garmendia, A.^{1,2}, Sebastian-DelaCruz, M.^{1,2}, Garcia-Santisteban, I.^{1,2},
Mendoza, L.M.¹, Huerta, A.³, Irastorza, I.⁴, Rodriguez, J.A.¹, Bilbao, J.R.^{1,2,5},
Castellanos-Rubio, A.^{1,2,5,6}

¹Genetika, Antropologia Fisikoa eta Animalien Fisiologia Saila, UPV-EHU, Leioa.
²Biocruces Bizkaia Osasun Ikerketarako Institutoa, Barakaldo. ³Gaixotasun Intestinalak,
Galdakao-Usansolo Ospitalea, Galdakao ⁴Pediatria Saila, UPV-EHU, Leioa. ⁵CIBERDEM,
Insitute de Salud Carlos III, Madril. ⁶Ikerbasque, Basque Foundation for Science, Bilbo.

ane.olazagoitia@ehu.eus

Laburpena

Eritasun Zeliakoa (EZ) genetikoki sentikorrek diren pertsonetan garatzen den gaixotasun autoimmune konplexua da. Glutenak erantzun immunea eragiten die eta gaur egun dagoen tratamendu bakarra bizi osorako glutenik gabeko dieta zorrotza jarraitzea da. EZari loturiko sentikortasun genetikoa HLA (Human Leucocyte Antigen) geneekin eta HLAtik kanpoko hainbat eremu genomikorekin asoziatuak dagoela jakina den arren, haien ekarpena gaixotasunean oraindik ez dago guztiz deskribatua. Horrek zaildu egiten du beharrezkoak diren dietaz besteko tratamendu berrien garapena. Lan honetan EZrekin asoziatuak aldaera (Single Nucleotide Polymorphism edo SNP) baten deskribapen funtzionala azaltzen da, zeina *XPO1* genearen 5'UTR eremuan dagoen eta EZan ohikoa den hanturan eragiten duen.

Hitz gakoak: RNA ez kodetzaileak, SNP, m⁶A, pQTL

Abstract

Celiac disease (CD) is a complex autoimmune disorder that develops in genetically susceptible individuals. Dietary gluten triggers an immune response for which the only available treatment so far is a strict, lifelong gluten free diet. Human leucocyte antigen (HLA) genes and several non-HLA regions have been associated with the genetic susceptibility to CD, but their role in the pathogenesis of the disease is still essentially unknown, making it complicated to develop much needed non-dietary treatments. Here, we describe the functional involvement of a CD-associated single-nucleotide polymorphism (SNP) located in the 5'UTR of XPO1 in the inflammatory environment characteristic of the celiac intestinal epithelium.

Keywords: ncRNAs, SNP, m⁶A, pQTL.

1. Sarrera eta motibazioa

Eritasun Zeliakoa (EZ) sentikortasun genetikoa duten pertsonetan glutenak sortzen duen hesteetako hanturazko desoreka da. Pertsona horietan glutenak erantzun proinflamatorioa sortzen du eta immunitate-sistema aktibatzen da (Abadie et al., 2020; Garrote et al., 2008), hala, zelula immune zein epitelialek zitokina proinflamatorioak jariatzen dituzte hantura kronikoa sustatuz (Dieli-Crimi et al., 2015; Ricaño-Ponce et al., 2016). Gaur egun, EZ tratatzeko aukera bakarra bizi osorako glutenik gabeko dieta (GGD) zorrotza jarraitzea da. Hala ere, dieta mota hau zuzen jarraitzeko zailtasunek konplikazioak sortzen dituzte gaixoetan, hesteetako minbizia kasu, beraz tratamendu berriak beharrezkoa dira.

EZ garatzeko arrisku genetikoa ia %30 HLA geneek (Human Leukocyte Antigen) ematen dute. Azken urteotako ikerketek heredagarritasunaren %6,5 gehigarria osatzen duten HLAtik kanpoko eremu genomiko berriak aurkitu dituzte (Caio et al., 2019). EZ gaixoen %90 inguruk HLA-DQ2 edo DQ8 aleloak dituzten arren, aldaera hauek populazio orokorrean ere ohikoak dira. Beraz, EZren patogenesisia hobeto ulertzeko beharrezkoa da asoziatuak aldaeren ikerketa funtzionalak egitea. Hala ere, EZrekin asoziatuak aldaera (Single Nucleotide Polymorphism edo SNP) gehienak genomaren eremu ez kodetzailean daude, eta zaila izaten da beraien eragina identifikatzea (Kim et al., 2015).

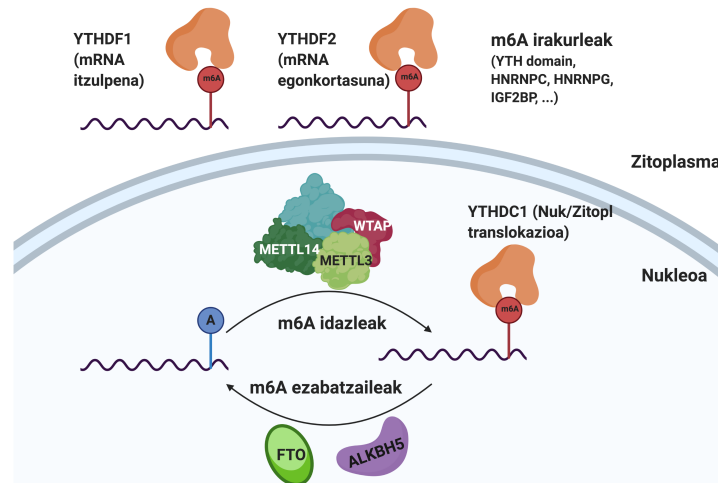
RNA mezulari (mRNA) eta RNA ez kodetzailetan agertzen den aldaketa kimiko ugariena N⁶-

metiladenosina (m^6A) da. m^6A aldaketak RNA molekulen aspektu desberdinetan eragiten du eta prozesu zelular ugarran paper garrantzitsua jokatzen du. Hori dela eta, m^6A aldaketak gene adierazpenaren erregulazioan duen garrantzia azaleratzen ari da azken aldian (Geula et al., 2015; Koranda et al., 2018; Wang et al., 2014; Wang et al., 2015). Gaur egun, jakina da m^6A idazle edo metilasek (METTL3/METTL14 konplexua) eta m^6A ezabatzaile edo demetilasek (ALKBH5 esaterako) m^6A mailak kontrolatzen dituztela metilazio markak gehituz ala ezabatuz. Ondoren, m^6A irakurle deitzen diren proteinek (YTHDF1 kasu) metilatuak dauden RNAk ezagutzen dituzte eta haien erregulazioan eragiten dute (1.Irudia). Gainera, metilazio prozesua dinamikoa da eta zelulei aukera ematen die autoimmunitate eta hantura eragiten dituzten kanpo estimuluei azkar erantzuteko (Shulman et al., 2020; Winkler et al., 2019).

Azken aldian argitaratu diren ikerketa berriek gaixotasun autoimmune eta inflamatorioekin asoziatuak diren SNPek m^6A metilazio marketan eragina izan dezaketela iradokitzen dute (Lu et al., 2020; Zhang et al., 2020). Hori horrela, lan honen helburu nagusia EZrekin asoziatuak diren SNPek m^6A marketan eragina izan dezaketela ikertzea eta horrek glutenaren aurka sortzen den hantura prozesua nola erregulatzen duen aztertzea izan da.

1. irudia. RNAREN m^6A ALDAERAN PARTE HARTZEN DUTEN PROTEINA IDAZLE, EZABATZAILE ETA IRAKURLEEN FUNTZIOEN ESKEMA.

Zelularen nukleoan m^6A idazleek (METTL3, METTL14 edota WTAP) RNA molekulen adenosina (A) metilatzen dute. m^6A ezabatzaileak (FTO edo ALKBH5), aldiz, metilazio markak ezabatzeko gai dira. Nukleoan zein zitoplasman, m^6A irakurle desberdinek metilaturik dauden RNAk identifikatzen dituzte eta maila desberdinetan eragiten dute RNA molekuletan (itzulpenean, egonkortasunean zein kokapen zelularrean).



2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Aipatu bezala, EZ eragiten duen kanpo faktore ezagunena glutena da, baina glutenak erantzun immunea nola sortzen duen ez da guztiz deskribatu oraindik. Gainera, EZrekin asoziatuak diren aldiera asko identifikatu diren arren, haien funtzioa gehienetan ez da ezaguna. Hortaz, oraindik bide luzea gelditzen da EZ patogenesisian kanpo eragileek eta aldiera genetikoek duten funtzioa ulertzeko.

Bide horretan, EZri asoziatuak diren aldiera genomikoek RNAREN metilazioan eragina duten eta aldaketa horiek gaixotasunaren garapenean eragiten duten ikertu nahi izan genuen, horretarako EZri asoziatuak diren eta m^6A marken inguruan dauden SNPen ikerketa eginez. Horrez gain, glutenak metilazio aldaketak eragiten dituen aztertzea ere genuen helburu.

Hain zuzen ere, exportin 1 (XPO1) genean dagoen EZrekin asoziatuak diren rs3087898 SNP ez kodetzailearen ikerketa funtzionala aurkeztu dugu. XPO1 zenbait RNA eta proteina nukleotik zitoplasmarara garraiatzen dituen exportina bat da (Fukuda et al., 1997). Alde batetik, XPO1ek NFkB hantura bidezidorra erregulatzen duela ikusi da (Khan et al., 2013), zeina EZ gaixotasunaren aktibatua dagoen (Fernandez-Jimenez et al., 2014). Bestalde, XPO1 gainadierazpena edota mutazioak zenbait gaitzekin erlazionatu dira eta minbiziaren aurkako itxura terapeutiko moduan aztertu da (Gravina et al., 2014; Tan et al., 2014).

Lan honetan, *XPO1*en 5'UTRan dagoen (*Untranslated Region* edo itzuli gabeko eskualdea) EZrekin asoziatutako SNParen m⁶A maila desberdinek proteinen itzulpenean eragiten dutela deskribatu dugu. Gainera, orain arte deskribatu gabeko glutenaren eta m⁶A proteinen arteko lotura berri bat aurkeztu dugu, EZren aurkako tratamenduetan ate berriak irekitzen dituen (Olazagoitia-Garmendia et al., 2021).

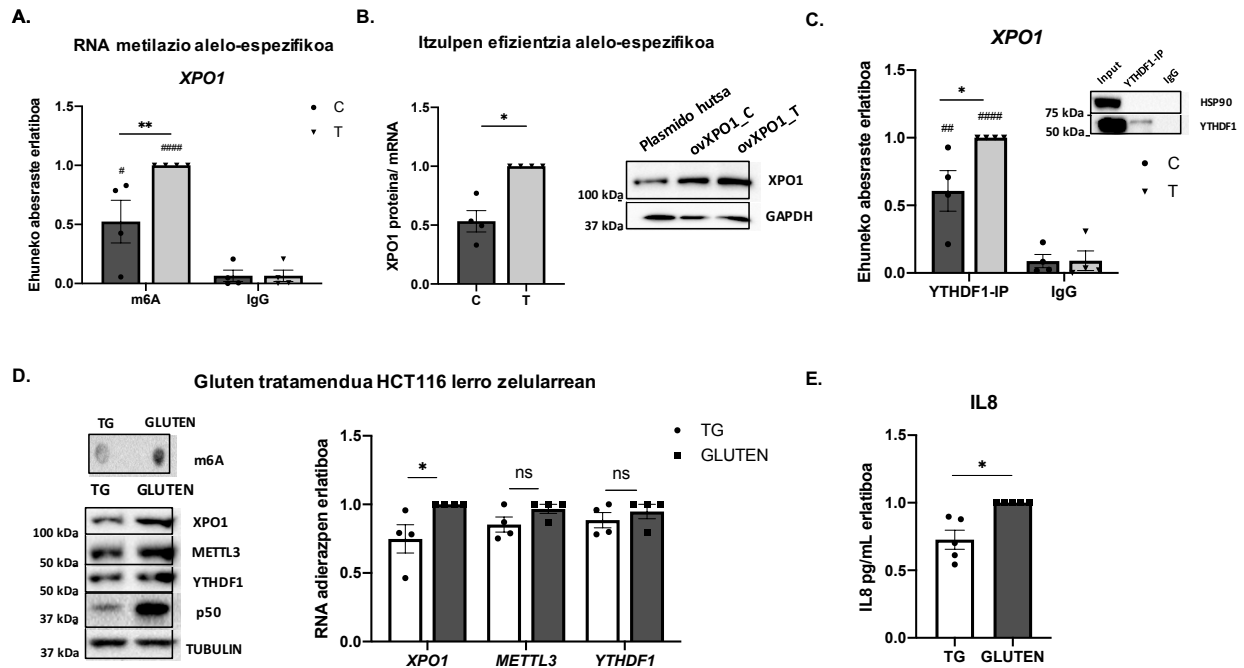
3. Ikerketaren muina

3.1. EZrekin asoziatutako *XPO1*en aleloak metilazio maila altuagoa du, glutenak m⁶A makinaria aktibatzen du, eta ondorioz, XPO1 mailak eta NFkB hantura-bidezidorra areagotzen dira

EZrekin asoziatutako rs3087898 SNPa (GRCh38:chr2:61538039) *XPO1*en 5'UTRan eta hiru m⁶A motiboren ondoan dagoela ikusi genuen. Lehenik, eremu hori metilatua dagoela konfirmatu genuen m⁶A immunoprezipitazioa burutuz eta qPCR bidez kuantifikatuz. HCT116 lerro zelular heterozigotikoak erabiliz, EZaren arrisku aleloak (*XPO1**T) metilazio maila altuagoa duela baieztatu genuen (2.Irudia A). Ondoren, m⁶A metilazioak RNaren prozesu metaboliko desberdinetan eragiten duenez, *XPO1*en metilazio maila desberdinek duten funtzioa ulertu nahi izan genuen. Horretarako T eta C aleloak daramatzaten bi 5'UTRak *XPO1*en eremu kodetzailearen aurrean klonatu genituen gainadierazpenerako plasmido batean. Horrela, arrisku aleloak XPO1 proteina gehiago ekoizten duela baieztatu genuen (2.Irudia B). *XPO1**T arrisku aleloaren m⁶A maila altuagoak itzulpena areagotzearen erantzule diren baieztatzeke, itzulpen efizientziarekin erlazionatua dagoen YTHDF1 m⁶A irakurlea (Zhang et al., 2020) aztertu genuen. YTHDF1 proteinak *XPO1*en m⁶A marka identifikatu eta bertara lotzen den jakiteko, YTHDF1 proteina immunoprezipitazio bidez isolatu eta bertara loturiko *XPO1* mailak kuantifikatu genituen qPCR bidez. Modu horretan ikusi genuen *XPO1**T arrisku aleloa (metilazio maila altuagoa duena) YTHDF1 proteinari gehiago lotzen zaiola (2.irudia C). Hortaz, EZri asoziatutako eta m⁶A motiboen ondoan dagoen SNPak metilazio mailak aldatu eta XPO1 proteina kantitatea areagotzen dituela baieztatu genuen.

Zenbait kanpo estimuluen aurrean 5'UTRan dauden m⁶A markak areagotu egiten direla deskribatu da. Hori dela eta, aztertu nahi izan genuen ea EZan glutenak m⁶A markak areagotu eta XPO1 mailetan eragina duen. Horretarako, HCT116 zelulak glutenarekin estimulatuta genituen eta horren efektua aztertu. Glutenak zelularen m⁶A metilazio maila areagotzen duela eta *METTL3* (m⁶A idazlea), *YTHDF1* (m⁶A irakurlea) zein *XPO1* geneen adierazpen mailak igo egiten direla ikusi genuen (2.Irudia D). Gainera, glutenak eragindako igoera horrek NFkB hantura-bidezidorra ere aktibatzen duela baieztatu genuen. Izan ere, p50 NFkB proteina eta ondoriozko IL8 zitokina inflamatorioaren mailak altuagoak dira glutenarekin estimulatutako zeluletan (2.Irudia D,E).

2. irudia. EZrekin asoziatuako XPO1en aleloak metilazio maila altuagoa du, glutenak m⁶A makinaria aktibatzen du, eta ondorioz, XPO1 mailak eta NFκB hantura-bidezidorra areagotzen dira. (A). m⁶A antigorputza edo IgG kontrol negatiboa erabiliz HCT116 lerro zelularrean egindako immunoprezipitazioaren kuantifikazio alelo-espezifikoa qPCR bidez. (B) XPO1en 5'UTRaren itzulpen efizientzia alelo-espezifikoa. Eskubian, XPO1 proteina mailak adierazten dituen Western Blot argazkia, GAPDH kontrol moduan erabiliz. Ezkerrean, XPO1 proteina kuantifikazioa gainadierazitako XPO1 mRNA mailekiko erlatibizatua. (C) YTHDF1 m⁶A irakurlearekin immunoprezipitatutako XPO1 mRNAren kuantifikazio alelo-espezifikoa qPCR bidez. (D) Gluten tratamendua HCT116 lerro zelularrean. Ezkerrean goian, tratamendurik gabeko zeluletan (TG) edo glutenarekin trataturiko zeluletan (GLUTEN) m⁶A mailak Dotblot bidez kuantifikatuak. Ezkerrean behean, TG edo GLUTEN zeluletan m⁶A makinaria, XPO1 eta p50 NFκB unitatea WB bidez irudikatuak. Eskubian, m⁶A makinaria eta XPO1 mRNA kuantifikazioa qPCR bidez. (E) IL8 hantura zitokinaren kuantifikazioa ELISA bidez TG edo GLUTEN zelulen gainjalkinetan. (ns=ez esangarria* p <0,05; **p<0,01; #p<0,05; ###p<0,01; #####p<0,0001)



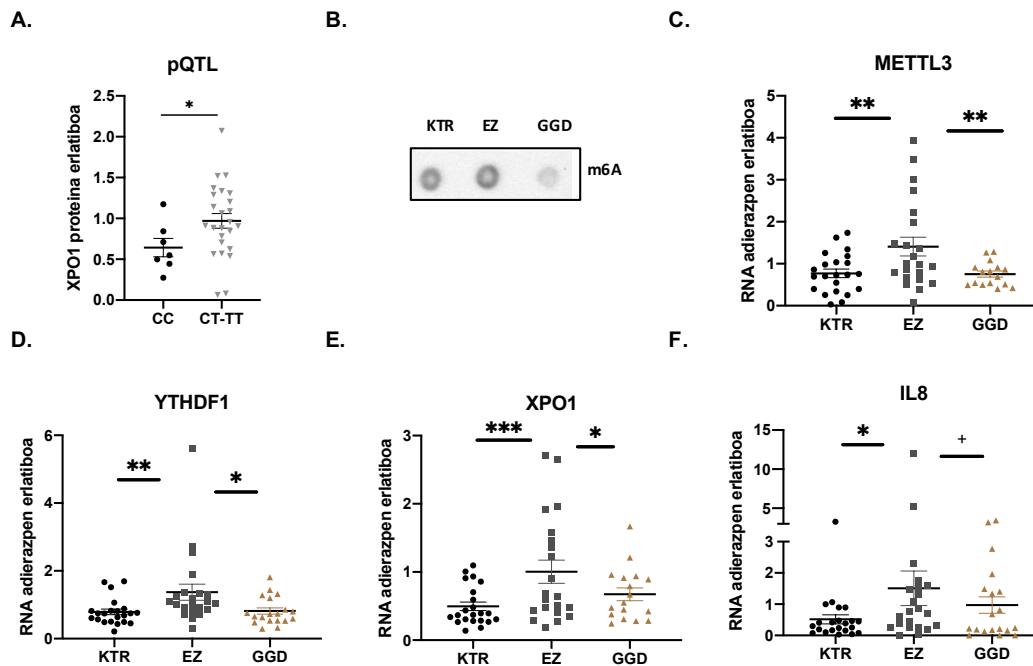
3.2. EZrekin asoziatuako arrisku aldaera duten gaixoei XPO1 proteina maila altuagoak dituzte eta glutenaren mendeko m⁶A, XPO1, METTL3 eta YTHDF1 mailak, baita ondorengo hantura efektuak aurkezten dituzte

Lortutako emaitzak baieztatzen diren EZ gaixoen eta kontrolen heste meharreko biopsiak erabili ziren. Arrisku aleloa daukaten pertsonen XPO1 proteina maila altuagoak dituztela ikusi genuen (3. Irudia A), hau da, EZrekin asoziatuako SNPak XPO1en proteina mailan eragiten duela baieztatu genuen, eta gaixotasuna pairatzeko arriskuan eragina duela (pQTL).

m⁶A maila orokorrak ere kuantifikatu genituen eta EZ aktibodun pazienteen (diagnostikatu berri) biopsiek kontrolenak baino metilazio maila altuagoa dutela ikusi genuen (3. Irudia B). Kontrolerik alderatuta, EZ aktiboen taldean adierazpen altuagoa ikusi genuen gene guztietan (3. Irudia C, D, E, F). Gainera, glutenik gabeko dietan (GGD) zeuden EZdun gaixoei, m⁶A maila orokorrak (3. Irudia B) eta gene guztien adierazpen (3. Irudia C, D, E, F) balioak normaltasunera itzuli ziren.

Orokorrean, emaitza hauek aurretik ikusitako ondorioak berresten dituzte eta glutenak m⁶A makinaria aktibatzen eta EZ gaixoei eragindako XPO1 eta IL8 indukzioaren garrantzia azpimarratzen dute.

3. irudia. EZrekin asoziatuarrisku aldaera duten gaixoek XPO1 proteina maila altuagoak dituzte eta glutenaren mendeko m⁶A, XPO1, METTL3 eta YTHDF1 mailak, baita ondorengo hantura efektuak aurkezten dituzte . (A) DNA eta proteina kontrolen hesteetako biopsietatik erauzi ziren, XPO1 mailak ELISA bidez neurtu eta rs3087898 genotipatu ziren. XPO1 proteina mailak babes genotipoa (CC) duten pertsonen eta arrisku aleloa dutenen artean (CT + TT) alderatu ziren. (B) RNA kontrolen biopsietatik (KTR), zeliako aktiboetatik (EZ) eta glutenik gabeko dietan egondako zeliakoetatik (GGD) erauzi zen. RNA metilazioa m⁶A dotblot bidez kuantifikatu zen. (C, D, E, F) m⁶A makineria, XPO1 eta IL8 mRNA adierazpen kuantifikazioa qPCR bidez. (+p<0,1; * p <0,05; **p<0,01, *p<0,001)**



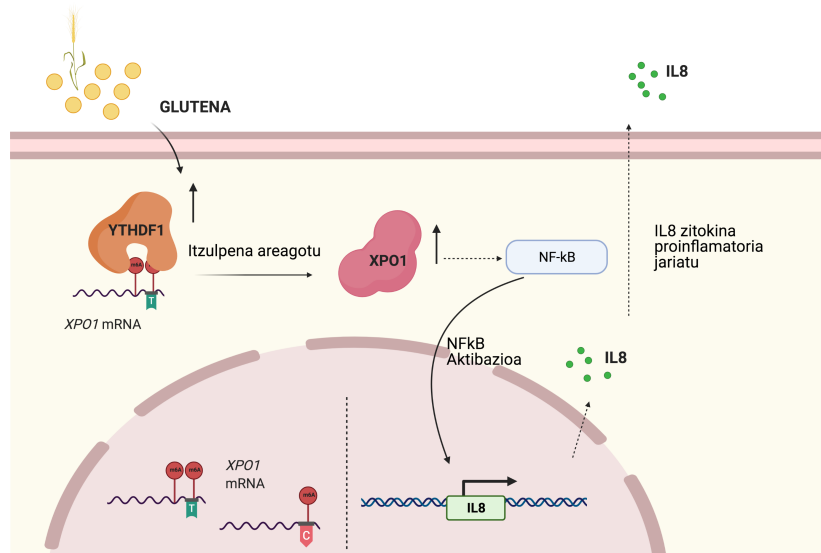
4. Ondorioak

Gure lanak frogatu du gaixotasun autoimmune eta inflamatorioekin asoziatuarrisiko SNP ez kodetzaileek m⁶A mailak alda ditzaketela eta gaixotasunaren patogenesisian eragin dezaketela.

Glutena EZan erantzun immunitarioaren aktibatzaile gisa proposatu bada ere, glutenarekiko tolerantzia galtzea eragiten duten lehen urratsen inguruan ezer gutxi dakigu. Gure esperimenduek glutena m⁶A eta YTHDF1 areagotzearekin lotzen dute, eta horrek XPO1 proteina mailak igotzea dakar. Gure datuek m⁶A makineriaren garrantzia azpimarratzen dute XPO1 mailak baldintzatzen baititu, horrek NFkBren adierazpena eta ondoren, IL8ren indukzioa eragiten du EZ gaixoetan.

Orain arte EZren aurkako tratamendu fidagarri bakarra glutena bizitza osorako dietatik kentzea da, baina gaixotasunaren sintoma gehienak gutxitzen dituen arren, gaixoen bizi kalitatean eta ongizate psikologikoan modu negatiboan eragiten du (Hang et al., 2015). Gure ikerketak glutenaren aurrean erantzuten duen m⁶A-XPO1-NFkB bidezidor berria plazaratzen du, EZren patogenesisian itu dena eta gaixotasunaren balizko alternatiba terapeutiko berria izan daitekeena.

4. irudia. Glutenaren aurrean zelula epitelialetan erantzuten duen m⁶A-XPO1-NFκB bidezidor berriaren laburpena. Glutenak m⁶A makineria aktibatzen du eta XPO1en mRNA metilazio mailak areagotzen ditu. YTHDF1 m⁶A irakurlearen eta XPO1 mRNAren arteko elkarrekintzak itzulpena areagotzea dakar. XPO1 maila altuek NFκB hantura-bidezidorra aktibatzen dute, baita ondorengo IL8 zitokina proinflamatorioaren jariatzea.



5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

m⁶A irakurle eta ezabatzaileen aurkako molekula txikiak dagoeneko iradoki dira minbizi mota desberdinetarako terapia potentzial gisa (Huang et al., 2020) eta aukera ona izan litezke EZ gaixoen hanturaren aurkako babeserako. Horrez gain, XPO1 inhibitzaileak dagoeneko erabiltzen ari dira minbiziaren aurkako agente terapeutiko gisa eta NFκB jarduera gutxitzeko gaitasuna dutela erakutsi dute (Sendino et al. 2018; Syed, 2019). Beraz, lan honen hurrengo pausua mota honetako inhibitzaileak erabiltzea izango litzake deskribatu dugun m⁶A-XPO1-NFκB bidezidorra kontrolatu ahal izateko.

6. Erreferentziak

- Abadie V, Kim SM, Lejeune T, et al. Il-15, gluten and HLA-DQ8 drive tissue destruction in coeliac disease. *Nature* 2020;578:600–4.
- Caio G, Volta U, Sapone A, et al. Celiac disease: a comprehensive current review. *BMC Med* 2019;17:1–20.
- Dieli-Crimi R, Cénit MC, Núñez C. The genetics of celiac disease: a comprehensive review of clinical implications. *J Autoimmun* 2015;64:26–41.
- Fernandez-Jimenez N, Castellanos-Rubio A, Plaza-Izurieta L, et al. Coregulation and modulation of NF B-related genes in celiac disease: uncovered aspects of gut mucosal inflammation. *Hum Mol Genet* 2014;23:1298–310.
- Fukuda M, Asano S, Nakamura T, et al. Crml1 is responsible for intracellular transport mediated by the nuclear export signal. *Nature* 1997;390:308–11.
- Garrote JA, Gómez-González E, Bernardo D, et al. Celiac disease pathogenesis: the proinflammatory cytokine network. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47:S27–32.
- Geula S, Moshitch-Moshkovitz S, Dominissini D, et al. m⁶A mRNA methylation facilitates resolution of naïve pluripotency toward differentiation. *Science* 2015;347:1002–6.
- Gravina GL, Senapedis W, McCauley D, et al. Nucleo-Cytoplasmic transport as a therapeutic target of cancer. *J Hematol Oncol* 2014;7:85.
- Hang Y, Chen W, Li P, et al. Association between coeliac disease and risk of any malignancy and gastrointestinal malignancy. *Medicine* 2015;94:e1612–7.
- Huang H, Weng H, Chen J. M6A modification in coding and non-coding RNAs: roles and therapeutic implications in cancer. *Cancer Cell* 2020;37:270–88.
- Khan D, Sharathchandra A, Ponnuswamy A, et al. Effect of a natural mutation in the 5' untranslated region on the translational control of p53 mRNA. *Oncogene* 2013;32:4148–59.

- Kim SM, Mayassi T, Jabri B. Innate immunity: actuating the gears of celiac disease pathogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:425–35.
- Koranda JL, Dore L, Shi H, et al. Mettl14 is essential for Epitranscriptomic regulation of striatal function and learning. *Neuron* 2018;99:283–92.
- Lu TX, Zheng Z, Zhang L, et al. A New Model of Spontaneous Colitis in Mice Induced by Deletion of an RNA m6A Methyltransferase Component METTL14 in T Cells. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2020;10:747–61.
- Olazagoitia-Garmendia A, Zhang L, Mera P, et al. Gluten-induced RNA methylation changes regulate intestinal inflammation via allele-specific XPO1 translation in epithelial cells. *Gut* 2021. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322566
- Ricaño-Ponce I, Zhernakova DV, Deelen P, et al. Refined mapping of autoimmune disease associated genetic variants with gene expression suggests an important role for non-coding RNAs. *J Autoimmun* 2016;68:62–74.
- Sendino M, Omaetxebarria MJ, Rodríguez JA. Hitting a moving target: inhibition of the nuclear export receptor Xpo1/Crm1 as a therapeutic approach in cancer. *Cancer Drug Resist* 2018;1:139–63.
- Shulman Z, Stern-Ginossar N. The RNA modification N6-methyladenosine as a novel regulator of the immune system. *Nat Immunol* 2020;21:501–12.
- Syed YY. Selinexor: first global approval. *Drugs* 2019;79:1485–94.
- Tan DSP, Bedard PL, Kuruvilla J, et al. Promising SINEs for Embargoing Nuclear–Cytoplasmic export as an anticancer strategy. *Cancer Discov* 2014;4:527–37.
- Wang X, Lu Z, Gomez A, et al. N6-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability. *Nature* 2014;505:117–20.
- Wang X, Zhao BS, Roundtree IA, et al. N6-Methyladenosine modulates Messenger RNA translation efficiency. *Cell* 2015;161:1388–99.
- Winkler R, Gillis E, Lasman L, et al. M6A modification controls the innate immune response to infection by targeting type I interferons. *Nat Immunol* 2019;20:173–82.
- Zhang Z, Luo K, Zou Z, et al. Genetic analyses support the contribution of mRNA N6-methyladenosine (M6a) modification to human disease heritability. *Nat Genet* 2020;52:939–49.

7. Eskerrak eta oharrak

Ikerketa hau PGC2018-097573-A-I00 eta ISCIII PI16/00258 ikerketa proiektuen bidez finantziatu da.