

Nous avenços en l'estudi genètic dels afectats d'anèmia de Fanconi

03/2011 - **Medicina i Salut.** Un consorci internacional d'investigadors liderat pel doctor de la UAB Jordi Surrallés, ha caracteritzat genèticament gairebé tots els espanyols afectats d'anèmia de Fanconi i ha estudiat l'impacte clínic de les mutacions. Publicat en línia a *Blood*, la revista de la Societat Americana d'Hematologia, l'estudi descriu més de 130 mutacions patogèniques i els orígens i la distribució mundial d'algunes de les mutacions més freqüents.



El doctor Jordi Surrallés, catedràtic del Departament de Genètica i de Microbiologia i membre del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

L'anèmia de Fanconi és una malaltia rara que afecta a una de cada 500.000 persones i que es caracteritza per una anèmia greu a edats pediàtriques, malformacions congènites i una alta predisposició al càncer. A Espanya hi ha un centenar de persones afectades d'anèmia de Fanconi, de les quals un 80% té mutacions en el gen FANCA. El treball de recerca ha estudiat el 90% d'aquests pacients, a més d'afectats de Brasil, Mèxic, Argentina, Perú, Estats Units, Regne Unit, Portugal, Alemanya, Pakistan i Nigèria.

L'estudi, coordinat pel doctor Jordi Surrallés, catedràtic del Departament de Genètica i de Microbiologia i membre del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), inclou la caracterització de més de 130 mutacions patogèniques en el gen FANCA, que tenen dos de cada tres afectats per la malaltia en la majoria de països analitzats, així com l'estudi dels orígens i distribució mundial d'algunes de les mutacions més freqüents. La mutació més predominant a nivell estatal i a la resta del món és una mutació ancestral d'origen indoeuropeu que es va estendre per Europa fa milers d'anys i que va migrar cap a Amèrica a través de l'Atlàntic, produint efectes fundadors en indrets com l'illa de La Palma, amb una altíssima prevalença de la malaltia, i Brasil, on la meitat dels pacients comparteixen la mateixa mutació.

Els investigadors han analitzat també els efectes de les mutacions genètiques i han investigat el seu impacte a nivell clínic. Els resultats indiquen que aquestes mutacions provoquen l'absència o la disfunció de la proteïna que expressen, el que impedeix que arribi al nucli de la cèl·lula i activi una ruta de reparació del DNA essencial per a l'estabilitat genòmica. Aquest fet provoca la mort de les cèl·lules -produint anèmia i malformacions en funció del teixit- o la seva transformació en cèl·lules tumorals, d'aquí la importància de l'estudi dels gens implicats en l'anèmia de Fanconi per entendre també els factors que protegeixen del càncer a la població general.

Els investigadors han comprovat que el fet que la mutació produeixi l'absència o disfunció de la proteïna no determina l'evolució clínic de l'anèmia ni la gravetat de la síndrome malformativa.

El doctor Jordi Surrallés destaca la importància de l'estudi realitzat, atès que tindrà importants aplicacions en el diagnòstic, pronòstic i evolució d'aquesta malaltia minoritària. Per exemple, vàries de les mutacions descrites en l'article han servit ja per fer diagnòstics prenatals o inclús diagnòstics preimplantacionals amb selecció d'embrions sans i compatibles, amb l'objectiu d'usar la sang del cordó umbilical per guarir el germà afectat amb un transplantament de medul·la.

En l'estudi han participat onze hospitals d'Espanya i de Portugal, dos d'ells de vinculats a la UAB (Hospital de Sant Pau i Hospital Universitari Vall d'Hebron), i varis centres de recerca i universitats tant nacionals com internacionals: CIEMAT -Centro de Investigaciones Energéticas, Medioambientales y Tecnológicas-, CNIO -Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas-, CIBERER, Universitat de Wursburg, Rockefeller University de Nova York i la Vree University Medical Center d'Amsterdam. La UAB, a través del Grup de Recerca d'Inestabilitat Genòmica i Reparació del DNA que dirigeix el doctor Jordi Surrallés, es un centre de referència mundial pel que fa a la recerca de l'anèmia de Fanconi. En els últims anys ha realitzat contribucions

molt importants per millorar la comprensió dels mecanismes genètics implicats en la malaltia, millorar el diagnòstic i avançar en teràpies noves, tant de manera independent com en col·laboració amb institucions com el CIEMAT, el CIBERER o el CRMB (Centre de Medicina Regenerativa de Barcelona).

Sobre l'anèmia de Faconi

L'anèmia de Fanconi és una malaltia hereditària rara que afecta principalment la medul·la òssia, el que genera una disminució en la producció de tots tipus de cèl·lules sanguínies. El tractament és el transplantament de cèl·lules mare hematopoiètiques sanes, procedents de medul·la òssia o sang de cordó umbilical d'un donant compatible i, a ser possible, familiar del pacient. Malauradament, són pocs els pacients que disposen d'un donant sa i compatible.

És, a més, una malaltia crucial per a la recerca biomèdica, perquè està relacionada amb funcions vitals com el desenvolupament embrionari, la producció de sang i la predisposició genètica al càncer.

Jordi Surrallés

Departament de Genètica i de Microbiologia

"Origin, functional role and clinical impact of Fanconi anemia FANCA mutations". Castella M, Pujol R, Callén E, Trujillo JP, Casado JA, Gille H, Lach FP, Auerbach AD, Schindler D, Benitez J, Porto B, Ferro T, Muñoz A, Sevilla J, Madero L, Cela E, Beléndez C, Díaz de Heredia C, Olivé T, Sánchez de Toledo J, Badell I, Torrent M, Estella J, Dasí A, Rodríguez-Villa A, Gómez P, Barbot J, Tapia M, Molinés A, Figuera A, Bueren JA, Surrallés J. Blood. 2011 Jan 27. [Epub ahead of print]