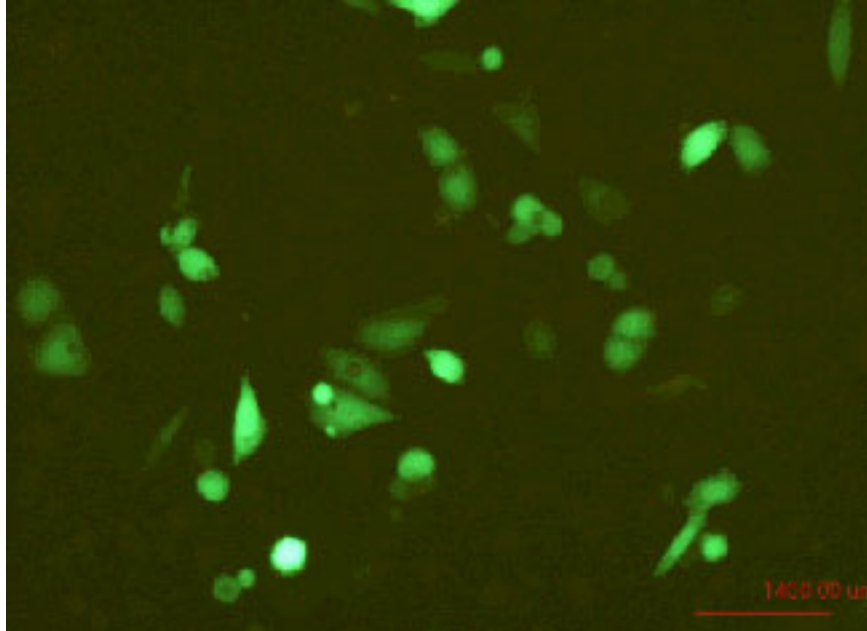


## Estudis funcionals dels polimorfismes del promotor del F7

01/2008 - **Medicina i Salut.** Els nivells en sang del Factor VII (FVII), una proteïna essencial de la cascada de la coagulació sanguínia, són un factor conegut de risc cardiovascular. Els nivells d'aquesta proteïna estan determinats pel promotor del gen que la codifica, i aquest promotor presenta distintes variants. Aquest estudi ha investigat com es relacionen les diferents variants amb els nivells de proteïna en sang.



Cèl·lules hepàtiques expressant el gen *reporter* GFP

Les variants genètiques que determinen els nivells de FVII estan localitzades majoritàriament a la zona promotora del gen que la codifica; la zona promotora és la zona que s'encarrega de regular l'expressió d'aquesta proteïna.

No obstant, no totes les variants genètiques tenen un efecte sobre els nivells de proteïna. Per tal d'esbrinar inequívocament quines de les variants causen un efecte sobre els nivells de la proteïna calen estudis funcionals in vitro que, tractant cada variant separatament, analitzin la diferent expressió de cada una en un entorn genètic controlat.

Aquest treball mostra els resultats dels estudis d'expressió de les variants del promotor del gen que codifica pel FVII. Per tal d'aconseguir aquest entorn genètic controlat, es va construir un fragment de DNA artificialment en el qual es va introduir el promotor que volíem estudiar davant d'un gen anomenat "reporter". Els gens reporters s'utilitzen al laboratori per estudiar zones promotores, ja que permeten una fàcil quantificació del producte que codifiquen. En aquest cas, el reporter utilitzat, la proteïna verda fluorescent, expressava diferent intensitat de color depenent de les diferents variants contingudes al promotor.

Vam generar diferents construccions artificials amb les diferents variants genètiques del promotor i les vam introduir en cèl·lules hepàtiques en cultiu (HepG2). Aquestes cèl·lules presentaven diferent intensitat de verd segons les variants del promotor que se'ls havia introduït, i la intensitat va ser fàcilment quantificada mitjançant un lector de fluorescència.

Mitjançant aquesta metodologia, vam trobar que les variants -323ins10 i -122C tenen ambdues un fort efecte reductor dels nivells de proteïna en plasma, ja sigui individualment o en combinació amb d'altres variants del promotor. D'altra banda, la variant -402A provoca un augment significatiu dels nivells de FVII. Finalment, la variant -2989A, identificada per primera vegada en aquest estudi, incrementa també de forma molt significativa els nivells d'expressió de proteïna. No obstant, quan aquesta variant es troba en combinació amb la -323ins10, el seu efecte queda totalment eclipsat. Aquest fenomen és important perquè aquestes dues, almenys en la nostra població, sempre es troben juntes, i per tant l'efecte de la variant -2989A no podrà ésser detectat en estudis poblacionals en la nostra població.

Així doncs, aquest treball explica com s'han identificat les variants realment responsables de la diferent expressió del promotor del gen del FVII.

Maria Sabater Lleal

Universitat Autònoma de Barcelona Unitat d'Hemostàsia i Trombosi, Departament d'Hematologia, Hospital de Sant Pau

"Functional analysis of the genetic variability in the F7 gene promoter" Sabater-Lleal, M; Chillon, M; Howard, TE; Gil, E; Almasy, L; Blangero, J; Fontcuberta, J; Soria, JM *ATHEROSCLEROSIS*, 195 (2): 262-268 DEC 2007