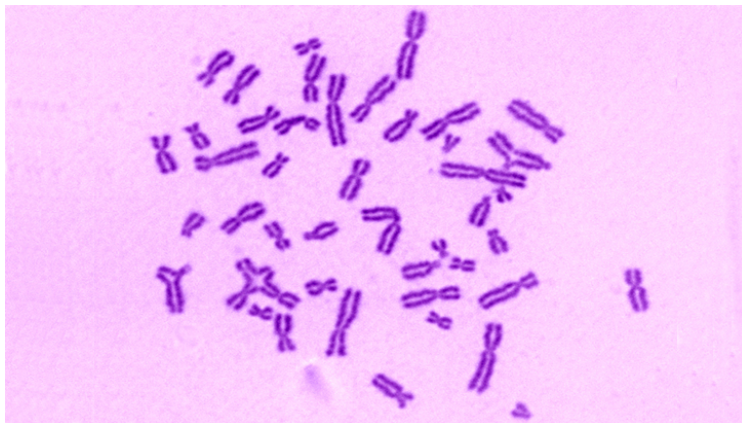


13/12/2017

## RFWD3 un nou gen que causa anèmia de Fanconi



Investigadors del Departament de Genètica i de Microbiologia de la UAB, en col·laboració amb un grup multidisciplinari de diferents universitats i centres mèdics, han identificat en una pacient mutacions en els dos al·lels del gen RFWD3 que li provoquen anèmia de Fanconi. Aquest gen participa en una ruta de reparació del DNA, l'èxit de la qual és essencial per al desenvolupament o no de la malaltia, i a partir d'ara podrà ser estudiat per a la diagnosi i la recerca d'aquesta malaltia.

L'anèmia de Fanconi és una malaltia pediàtrica rara, la freqüència de la qual és d'1/250.000-1/350.000 dels nascuts. És una malaltia genètica d'herència autosòmica recessiva per a la majoria dels gens descrits fins ara. Es caracteritza perquè la majoria dels pacients que la pateixen sofreixen malformacions congènites, fallada medul·lar, i una alta predisposició a patir leucèmia aguda mieloide i càncer escamós de cap i coll al llarg de la seva vida.

Les teràpies que s'apliquen fins ara per pal·liar els efectes d'aquesta malaltia són: el trasplantament de medul·la òssia, teràpia amb andrògens o factors de creixement hematopoètic per a la fallada medul·lar i l'extirpació quirúrgica del tumor per al tractament dels tumors sòlids. En l'actualitat, a més, s'estan duent a terme assajos clínics de teràpia gènica per a la curació de la fallada medul·lar.

Les cèl·lules d'aquests pacients es caracteritzen per una elevada fragilitat cromosòmica i per una hipersensibilitat a l'acció dels agents que provoquen enllaços creuats en el DNA. Això és perquè els gens implicats en aquesta malaltia sintetitzen proteïnes que actuen en la ruta de reparació del DNA coneguda com a ruta FA/BRCA, que s'ocupa de la reparació dels enllaços creuats. Fins ara es coneixien 21 gens causants de l'anèmia de Fanconi. Però gràcies al present treball s'ha descobert un nou gen implicat en aquesta malaltia.

En l'actualitat existeixen pacients amb anèmia de Fanconi als quals no se'ls ha assignat cap dels grups de complementació coneguts fins ara, la qual cosa indica que encara resten gens per descobrir en aquesta ruta. Aquest va ser el cas de la present recerca.

S'havia diagnosticat una nena amb anèmia de Fanconi, que presentava múltiples malformacions congènites i en la qual va debutar la fallada medul·lar als 10 anys de vida. Tant els limfòcits com els fibroblasts d'aquesta pacient eren hipersensibles als agents que generen enllaços creuats en el DNA. No obstant això, tots els assajos realitzats per assignar-li algun dels gens coneguts van ser negatius. Es va decidir realitzar la seqüenciació de l'exoma complet (Whole exome sequencing, WES) i s'hi van trobar mutacions bial·lel·liques al gen RFW3. La proteïna RFW3 és una ubiquitina ligasa que intervé la ubiquitinització d'altres proteïnes.

Els resultats obtinguts per WES es van confirmar per seqüenciació Sanger. Les dues mutacions detectades en heterozigosi van ser: una duplicació de 2pb que provoca l'aparició d'un codó d'stop i que produeix una proteïna truncada (c.205\_206dupCC; p.L69Pfs\*12) i una segona mutació que provoca un canvi de base i que produeix un canvi d'aminoàcid (c.1916T>A; p.I639K).

Un cop trobades les mutacions implicades s'hi van realitzar estudis funcionals per determinar si aquestes mutacions eren les causants de la malaltia. Pel que fa a la mutació, amb la duplicació no produïa proteïna i per tant era un al·lel nul. No obstant això, la mutació amb canvi de base donava lloc a una proteïna de grandària similar a la proteïna salvatge i, per tant, era susceptible de poder realitzar alguna funció. Tots els estudis funcionals realitzats tant amb les cèl·lules de la pacient com amb cèl·lules que contenien la mutació de la pacient van confirmar que era una mutació deletèria causant de l'anèmia de Fanconi. Aquests resultats, a més, van ser confirmats utilitzant altres models cel·lulars, tant humans com a aviaris que presentaven mutacions en el gen RFW3. Els resultats també es van corroborar utilitzant models murins KO para Rfw3.

Tots aquests resultats confirmen que l'RFW3 és un nou membre de la ruta FA/BRCA i es proposa com un nou gen Fanconi, assignant-li l'àlies de FANCW. El descobriment de nous gens és crucial, no solament per al diagnòstic i el consell genètic sinó també per al desenvolupament de noves teràpies que guareixin, redueixin o retardin l'aparició de la fallada medul·lar i els tumors que sofreixen els pacients amb anèmia de Fanconi.

**María José Ramírez, Jordi Surrallés Calonge**

Dept. Genètica i de Microbiologia  
Universitat Autònoma de Barcelona  
[Marajose.ramirez@uab.cat](mailto:Marajose.ramirez@uab.cat)

## Referències

[View low-bandwidth version](#)