

## PC-047

## UNA NUEVA MUTACIÓN SIN SENTIDO EN EL GEN 1 DE GLOBINA [HBA1: C.49A&gt;T] ORIGINA UNA LFA-TALASEMIA NO DELECCIÓN

Ropero P<sup>1</sup>, Villegas A, M. Nieto J<sup>1</sup>, Martínez RB<sup>1</sup>, González FA<sup>1</sup>, Ibarra Morales Mariana M<sup>1</sup>, Daorta Melisa A<sup>1</sup>, Moreno Paredes Nahir D<sup>1</sup>, González B<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Hematología y Hemoterapia.; <sup>2</sup>Hospital Clínico San Carlos. Hematología

**Antecedentes:** La  $\alpha$ -talasemia es una enfermedad común caracterizada por deleciones de uno o varios genes  $\alpha$  conociéndose como  $\alpha$ -talasemia deleción. Por otro lado, mutaciones puntuales se observan en regiones críticas tales como las zonas de consenso de los intrones o en las secuencias de poliadenilación, que pueden alterar los procesos de transcripción, traducción o en el procesamiento post-traducional del ARNm, originando la llamada  $\alpha$ -talasemia no deleción. Hasta ahora, se han descrito más de 100 mutaciones. Uno de los mecanismos menos frecuentes son las mutaciones sin sentido, las que generan la sustitución de un triplete que codifica un aminoácido por un codón de parada y, por lo tanto, la síntesis de proteína se detiene prematuramente. En la actualidad se han documentado 9 mutaciones de este tipo, 6 que afectan al gen HBA2 y 3 que afectan al gen HBA1.

**Objetivos:** Presentamos una nueva mutación en CD16 del gen HBA1, donde el cambio AAG> TAG genera un codón de parada.

**Métodos:** La propositus una mujer de 48 años de edad y natural de Madrid, fue estudiada porque presentaba microcitosis mantenida y sin ferropenia. Los niveles de Hb A2 y Hb F se midieron mediante HPLC de intercambio iónico (VARIANT II). La hemoglobina se estudió mediante electroforesis de zona capilar y HPLC de intercambio iónico (programa corto de  $\beta$ -talasemia). Las mutaciones más frecuentes de  $\alpha$ -talasemia se descartaron por PCR multiplex (Alpha-Globin StripAssay kit) y la caracterización molecular se realizó mediante secuenciación automática de los genes  $\alpha$  globina.

**Resultados:** La propositus presentó microcitosis con hipocromía y con reticulocitos normales. No se detectaron hemoglobinas anormales y los niveles de Hb A2 y Hb F estuvieron dentro de la normalidad. La caracterización molecular del gen  $\alpha 1$  de globina, por secuenciación automática, identificó una nueva mutación de transversión HBA1:c.49A>T, que dio como resultado un cambio de aminoácido de Lys>Stop en el codón 16 del exón 1 en el estado heterocigótico [ $\alpha 116(A14)Lys>Stop$ ; HBA1:c.49A> T].

**Resumen/Conclusión:** La  $\alpha$ -talasemia no deleción presenta una elevada heterogeneidad molecular, más de 100 mutaciones diferentes han sido descritas. Este tipo de mecanismo es muy poco común entre los genes de globina, de hecho, entre los genes  $\gamma$  (A  $\gamma$  G) no ha sido detectado, en el gen  $\beta$  globina (HBB) ha sido identificado en 18 ocasiones (18/913), en el gen  $\delta$  sólo en tres (3/126) y en los genes  $\alpha$  globina 9 veces (9/79). Esta nueva mutación es la cuarta que se describe en el gen HBA1 y la décima nonsense entre los genes alfa globina. La primera mutación nonsense descrita en los genes alfa globina fue en el año 1987 en una familia negra en USA, desde entonces y hasta el actual siglo XXI no habían sido descritas ninguna otra, probablemente como consecuencia de los avances y perfeccionamiento de las técnicas de biología molecular como la automatización de la secuenciación genética, que ha permitido un aumento en la capacidad de análisis. Los productos genéticos cortos pueden sufrir desintegración mediada sin sentido [Nonsense-Mediated mRNA Decay (NMD)], mientras que cualquier proteína corta anómala se eliminará a través de la ruta proteolítica mediada por ubiquitina dando como resultado el fenotipo leve de un genotipo  $\alpha$ -tal ( $\alpha T\alpha/\alpha\alpha$ ). Probablemente el extremo severo del espectro clínico se observará cuando se hereda con una mutación por supresión de dos genes ( $--/\alpha\alpha^T$  o  $-\alpha/-\alpha^T$ ).

## PC-048

## LA SUSTITUCIÓN C&gt;A EN EL NT 46 EN LA REGIÓN 3' UTR (ALFA COMPLEX PROTECTED REGION) DEL GEN ALFA 1 DE GLOBINA ¿MUTACIÓN O POLIMORFISMO?

Ropero P<sup>1</sup>, González Fernando A, M. Nieto J<sup>1</sup>, Sevilla J<sup>2</sup>, Pérez G<sup>3</sup>, Alonso JM<sup>4</sup>, Vanegas R<sup>5</sup>, Recasens V<sup>6</sup>, Abío M<sup>7</sup>, Vagace JM<sup>8</sup>, Villegas A<sup>9</sup>, Martínez RB<sup>9</sup>, González Salina AM<sup>9</sup>, Trelles Martínez R<sup>9</sup>, López García A<sup>9</sup>, González B<sup>9</sup>

<sup>1</sup>Hospital Clínico San Carlos. Servicio de Hematología y Hemoterapia; <sup>2</sup>Hospital Niño Jesús. Servicio de Oncohematología; <sup>3</sup>Hospital Sierrallana y Tres Mares (Torrelavega, Cantabria). Servicio de Hematología; <sup>4</sup>Hospital Río Carrión (Palencia). Servicio de Hematología; <sup>5</sup>Hospital Universitario de Ciudad Real (Ciudad Real). Servicio de Hematología; <sup>6</sup>Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza). Servicio de Hematología; <sup>7</sup>Hospital Virgen de la Salud (Toledo). Servicio de Hematología; <sup>8</sup>Hospital Materno Infantil de Badajoz (Badajoz). Servicio de Hematología; <sup>9</sup>Hospital Clínico San Carlos. Hematología

**Antecedentes:** Las regiones no traducidas [UnTranslated Region (UTR)] desempeñan un papel crucial en la regulación postranscripcional de la expresión génica, incluida la modulación del transporte de ARNm fuera del núcleo, la eficacia de la traducción, la localización subcelular y la estabilidad. La estabilidad del ARNm es un factor decisivo para el desarrollo y funcionamiento normal de los glóbulos rojos. En el caso del ARNm de a-globina, los principales determinantes de la estabilidad se localizan en el extremo 3' UTR; en concreto, se han identificado 3 áreas discontinuas ricas en citosina (C) ubicadas entre los nucleótidos (nt) 25 y 70 corriente abajo del codon de parada. Estas áreas ricas en C son responsables de atraer a una ribonucleoproteína (RNP) llamada a-globina poli (C) de unión o a-complejo proteína (aCP) para estabilizar la molécula de ARNm. Wagoner et al. demostraron a través del análisis *in vitro* que cualquier mutación en estos elementos ricos en C dificulta la unión del ARNm de a-globina con el aCP y desestabiliza al ARNm.

**Objetivos:** Presentamos 15 pacientes con la sustitución C>A en el extremo 3'UTR del gen  $\alpha 1$  de globina, localizada en la región del complejo  $\alpha$  ( $\alpha$ CP), la cual podría causar  $\alpha$ -talasemia no deleción al afectar a la estabilidad postranscripcional (estabilidad del ARNm) o tratarse de un polimorfismo.

**Métodos:** Se han estudiado 15 pacientes pertenecientes a 12 familias, todas de origen español excepto dos, una procedente de Rumanía y otra de Marruecos. Las edades estuvieron comprendidas entre 2 y 67 años. Todos fueron estudiados por presentar microcitosis e hipocromía sin ferropenia ni anemia. Los niveles de Hb A2 y Hb F se midieron mediante HPLC de intercambio iónico (VARIANT II). La hemoglobina se estudió mediante electroforesis de zona capilar y HPLC de intercambio iónico (programa corto de  $\beta$ -talasemia). Las mutaciones de globina  $\alpha$  más frecuentes se descartaron por PCR multiplex (Alpha-Globin StripAssay ki) y la caracterización molecular se realizó mediante secuenciación automática de los genes alfa globina.

**Resultados:** Los datos hematológicos están recogidos en la **Tabla 1**. La caracterización molecular del gen HBA1 mediante secuenciación automática identificó una mutación en el nt 778 (C>A), en el extremo 3' UTR, en la región protegida del complejo a (aCP) [HBA1: c.\*+46C>A].

**Resumen/Conclusión:** Esta mutación se encuentra en el sitio de unión de  $\alpha$ RNAmin, por lo que podría disminuir la estabilidad del mRNA al comprometer, potencialmente, la unión de  $\alpha$ CP a  $\alpha$ RNAmin, favoreciendo la desintegración del mRNA a través de la escisión de ErEN. En este caso, se trataría de una  $\alpha$ -talasemia no deleción. Sin embargo, estudios *in silico* y empíricos predicen que podría tratarse de un polimorfismo. Para confirmar si se trata de una mutación patológica o polimorfismo se deberían realizar estudios funcionales.