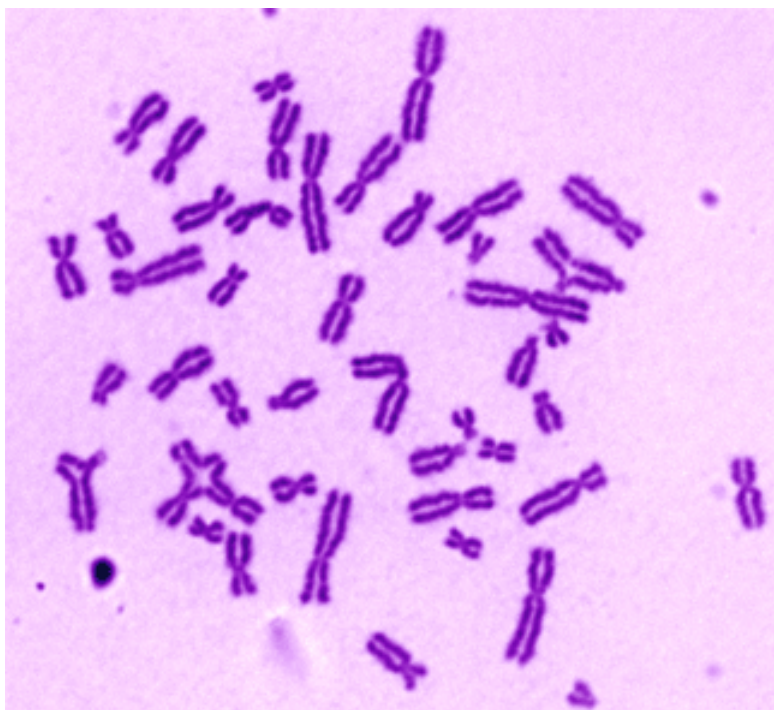


05/2007

## Descritas las mutaciones de un gen que provocan anemia de Fanconi



La anemia de Fanconi es una enfermedad muy poco común pero crucial para la investigación biomédica porque está relacionada con funciones vitales el desarrollo embrionario, la producción de sangre y la predisposición genética al cáncer. Este estudio describe la función y el abanico de posibles mutaciones de un gen implicado en la aparición de esta enfermedad. Este descubrimiento tiene importancia por su valor pronóstico y posibilitará la realización de un diagnóstico prenatal o, incluso, preimplantacional para seleccionar hermanos compatibles para enfermos que necesiten un trasplante de médula. Además, la identificación del gen causante es indispensable para la aplicación futura de terapia génica.

Un consorcio de laboratorios europeos y norteamericanos en el que participa el grupo del Dr. Jordi Surrallés, del Departamento de Genética y Microbiología de la UAB, ha dado un paso adelante en el conocimiento de la genética y la biología molecular de la anemia de Fanconi, un síndrome genético raro pero de gran interés biomédico debido a las múltiples funciones vitales de las proteínas Fanconi y al papel supresor del cáncer de los genes implicados en esta enfermedad. Los investigadores han estudiado el espectro mutacional y la función del gen FANCD2, uno de los trece genes implicados en esta compleja enfermedad.

Los resultados abarcan el estudio molecular de todos los pacientes Fanconi D2 conocidos en todo el mundo y demuestran que, en todos los pacientes, las mutaciones no eliminan totalmente la función del gen FANCD2 sino que provocan un bajo nivel de expresión de la proteína FANCD2. Estos resultados indican que, a diferencia de los ratones, la vida humana es incompatible con la ausencia total de proteína FANCD2, y de nuevo recalcan que los modelos animales no siempre reflejan el fenotipo clínico de la enfermedad.

Los resultados del estudio también indican que, comparado con la evolución clínica de 754 pacientes Fanconi con mutaciones a otros genes, el fenotipo clínico de los pacientes Fanconi D2 es más severo que el fenotipo de los pacientes con mutaciones en los genes FANCA, FANCC o FANCG, los más prevalentes en la población mundial. Esto se debe a la función vital del gen FANCD2 en el mantenimiento de la estabilidad del genoma y en el desarrollo y función de múltiples órganos y tejidos como la hematopoyesis (los pacientes Fanconi D2 sufren disfunción en la producción de sangre en la médula a la edad media de 2,4 años), el desarrollo neuronal (89% de los pacientes Fanconi D2 tienen microcefalia) y el tejido esquelético (el 72% de los pacientes Fanconi D2 presentan malformaciones esqueléticas). Además, la progresión de la enfermedad hematológica es también más rápida en pacientes Fanconi D2 de manera que requieren muy temprano transfusiones para sobrevivir y, cuando hay un donante compatible, trasplante de progenitores hematopoyéticos. Estos resultados han sido publicados en la edición de mayo de la revista *American Journal of Human Genetics*.

Este estudio, junto con otros trabajos recientemente publicados por el equipo del Dr. Surrallés ha dado pie a formular un nuevo modelo que relaciona la base genética de la enfermedad con su heterogénea progresión clínica. Este modelo, que se recoge en la edición de mayo de la revista *Cell Cycle*, se basa en el hecho de que los pacientes con ausencia total de la proteína FANCA, cuya función principal es activar la proteína FANCD2, tienen un fenotipo clínico más suave que pacientes FANCD2 y estos más suave que pacientes FANCD1/BRCA2, gen que actúa directamente a nivel del DNA promoviendo la reparación de éste en caso de mutaciones genéticas.

**Jordi Surrallés**

[jordi.surralles@uab.cat](mailto:jordi.surralles@uab.cat)

## Referencias

Kalb R, Neveling K, Hoehn H, Schneider H, Linka Y, Batish SD, Hunt C, Berwick M, Callen E, Surralles J, Casado JA, Bueren J, Dasi A, Soulier J, Gluckman E, Zwaan CM, van Spaendonk R, Pals G, de Winter JP, Joenje H, Grompe M, Auerbach AD, Hanenberg H, and Schindler D. (2007) Hypomorphic Mutations in the Gene Encoding a Key Fanconi Anemia Protein, FANCD2,

Sustain a Significant Group of FA-D2 Patients with Severe Phenotype. Am. J Hum Genet. 80:895-910.

Lyakhovich A, and Surrallés J (2007) New roads to FA/BRCA pathway: H2AX. Cell Cycle 6:1019-1023.

[View low-bandwidth version](#)