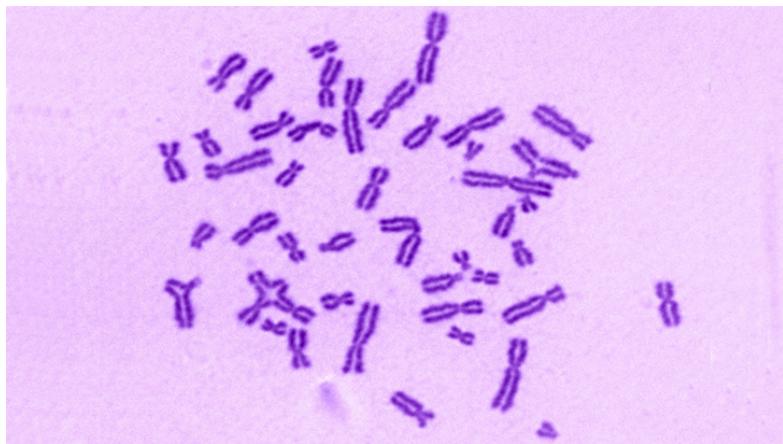


13/12/2017

## RFWD3 un nuevo gen que causa anemia de Fanconi



Investigadores del Departamento de Genética y Microbiología de la UAB, en colaboración con un grupo multidisciplinar de diferentes universidades y centros médicos, han identificado en una paciente mutaciones en los dos alelos del gen RFWD3 que le provocan anemia de Fanconi. Este gen participa en una ruta de reparación de DNA cuyo éxito es esencial para el desarrollo o no de la anemia de Fanconi, y a partir de ahora podrá ser usado para la diagnosis y la investigación de esta enfermedad.

La anemia de Fanconi es una enfermedad pediátrica rara cuya frecuencia es de 1/250.000-1/350.000 de los nacidos vivos. Es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva para la mayoría de los genes descritos hasta la fecha. Se caracteriza porque la mayoría de los pacientes que la padecen sufren malformaciones congénitas, fallo medular, y una alta predisposición a padecer leucemia mieloide aguda y cáncer escamoso de cabeza y cuello a lo largo de su vida.

Las terapias que se aplican hasta la fecha para paliar los efectos de esta enfermedad son: el trasplante de médula ósea, terapia con andrógenos o factores de crecimiento hematopoyético para el fallo medular y la extirpación quirúrgica del tumor para el tratamiento de los tumores sólidos. En la actualidad además se están llevando a cabo ensayos clínicos de terapia génica

para la curación del fallo medular.

Las células de estos pacientes se caracterizan por una elevada fragilidad cromosómica y por una hipersensibilidad a la acción de los agentes que provocan enlaces cruzados en el DNA. Esto es debido a que los genes implicados en esta enfermedad sintetizan proteínas que actúan en la ruta de reparación del DNA conocida como ruta FA/BRCA que se ocupa de la reparación de los enlaces cruzados. Hasta la fecha se conocían 21 genes causantes de la anemia de Fanconi. Pero gracias al presente trabajo se ha descubierto un nuevo gen implicado en esta enfermedad.

En la actualidad existen pacientes con anemia de Fanconi a los que no se les ha asignado ninguno de los grupos de complementación conocidos hasta la fecha, lo que indica que todavía quedan genes por descubrir en esta ruta. Este fue el caso de la presente investigación.

Se tenía diagnosticada a una niña con anemia de Fanconi que presentaba múltiples malformaciones congénitas y que debutó el fallo medular a los 10 años de vida. Tanto los linfocitos como los fibroblastos de esta paciente eran hipersensibles a los agentes que generan enlaces cruzados en el DNA. Sin embargo, todos los ensayos realizados para asignarle alguno de los genes conocidos fueron negativos. Se decidió realizar la secuenciación del exoma completo (Whole exome sequencing, WES) y en él se encontraron mutaciones bialélicas en el gen RFWD3. La proteína RFWD3 es una ubiquitina ligasa que media la ubiquitinación de otras proteínas.

Los resultados obtenidos por WES se confirmaron por secuenciación Sanger. Las dos mutaciones detectadas en heterocigosis fueron: una duplicación de 2pb que provoca la aparición de un codón de stop y que produce un proteína truncada (c.205\_206dupCC; p.L69Pfs\*12) y una segunda mutación que provoca un cambio de base y que produce un cambio de aminoácido (c.1916T>A; p.I639K).

Una vez encontradas las mutaciones implicadas se realizaron estudios funcionales a fin de determinar si estas mutaciones eran las causantes de la enfermedad. Con respecto a la mutación con la duplicación no producía proteína y por tanto era un alelo nulo. Sin embargo, la mutación con cambio de base daba lugar a una proteína de tamaño similar a la proteína salvaje y por tanto era susceptible de poder realizar alguna función. Todos los estudios funcionales realizados tanto con las células de la paciente como con células que contenían la mutación de la paciente confirmaron que era una mutación deletérea causante de la anemia de Fanconi. Estos resultados además fueron confirmados utilizando otros modelos celulares tanto humanos como aviares que presentaban mutaciones en el gen RFWD3. Los resultados también se corroboraron utilizando modelos murinos KO para Rfwd3.

Todos estos resultados confirman que RFWD3 es un nuevo miembro de la ruta FA/BRCA y se propone como un nuevo gen Fanconi, asignándole el alias de FANCW. El descubrimiento de nuevos genes es crucial no solo para el diagnóstico y el consejo genético sino también para el desarrollo de nuevas terapias que curen, reduzcan o retrasen la aparición del fallo medular y los tumores que sufren los pacientes con anemia de Fanconi.

**María José Ramírez, Jordi Surrallés Calonge**

Dept. Genética y de Microbiología  
Universidad Autónoma de Barcelona  
[Marajose.ramirez@uab.cat](mailto:Marajose.ramirez@uab.cat)

### Referencias

Kerstin Knies, Shojiro Inano, María J. Ramírez, Masamichi Ishiai, Jordi Surrallés, Minoru Takata and Detlev Schindler. **Biallelic mutations in the ubiquitin ligase *RFWD3* cause Fanconi anemia.** *J Clin Invest.* 2017;127(8):3013-3027. [doi:10.1172/JCI92069](https://doi.org/10.1172/JCI92069).

[View low-bandwidth version](#)