

MEDICINA

CIENTIFICOS ESPAÑOL EN 'SCIENCE'

María Dolores Moltó explica la importancia del X25, implicado en la FRDA

"Localizar el gen sirve para tener un test de diagnóstico molecular"

Un equipo internacional, compuesto por médicos y biólogos, ha logrado aislar el gen X25, causante de la ataxia de Friedreich, una enfermedad neurodegenerativa todavía sin tratamiento efectivo. Los resultados de

esta trabajo, así como las implicaciones que puede tener el hallazgo, son comentadas para DM por María Dolores Moltó, de la Unidad de Genética de la Facultad de Biología, de la Universidad de Valencia.

RAFAEL PEREZ YBARRA

La importancia de la identificación del gen de la ataxia Friedreich (FRDA) y la mutación del gen que provoca este cuadro clínico, "en definitiva el punto de partida", es doble, según ha explicado a DM María Dolores Moltó, de la Unidad de Genética de la Universidad de Valencia. "Primero porque permite tener un diagnóstico molecular claro, ya que el descubrir esta mutación nos proporciona un test claro y relativamente sencillo para poder saber si se está afectado o no".

Además, indica Moltó, "al saber cuál es el daño que sufre el gen se tiene un vía para poder llegar a una posible terapia génica en un futuro".

La ataxia de Friedreich es una enfermedad degenerativa y hereditaria humana que afecta al sistema nervioso central y periférico. Moltó explica que "tiene una clínica heterogénea aunque clara, en el sentido que al haber unos defectos primarios en regiones concretas del SNC y periférico se produce la aparición progresiva de problemas de motilidad, sobre todo en miembros inferiores (antes de los 25 años suele necesitar silla de ruedas), problemas en la articulación del habla (disartría), pérdida de reflejos osteotendinosos y pié cabo".

La especialista señala también que, "la enfermedad se acompaña en la mayoría de los casos de una miocardiopatía característica y, en algunos enfermos, atrofia óptica, diabetes mellitus y pérdida de audición".

Recesiva

La ataxia de Friedreich es la enfermedad más frecuente de tipo hereditario y se hereda con carácter autosómico recesivo. "Para que una persona presente la enfermedad debe tener alteradas las dos copias del gen, la que recibe del padre y la de la madre".

En cuanto a cifras, Moltó señala que "en Europa, entre dos y cuatro personas de cada 100.000 sufren esta enfermedad, que presenta sus primeros síntomas durante la pubertad".

La PCR permite comprobar si hay expansión, que en homocigosis significa padecer la enfermedad

A pesar de conocer el cuadro clínico, se desconoce su cuadro clínico. "En 1988 se cartografió el gen de la ataxia en el brazo largo del cromosoma 9 humano mediante el empleo de marcadores genéticos".

La importancia del trabajo que se publica hoy en *Science* es que se aisló el gen de la FRDA y se identificó la naturaleza de su mutación más frecuente en los pacientes. "El gen, bautizado como X25, está formado por piezas pequeñas codificantes (exones), que se distribuyen a lo largo de una región de unas 80 kilobases y que codifica para una proteína de unos 210 aminoácidos, llamada frataxina, cuya función se desconoce todavía".

Afecciones primarias

Según la especialista, las hipótesis apuntan a que una falta de frataxina en los tejidos claves, que son el cardíaco, la médula espinal y páncreas, "sería responsable y desencadenante de las afecciones primarias. Además, hemos visto que la mutación principal del gen es una expansión de una repetición de un triplete de un trinucleótido GAA en una región no codificante".

La experta señala que actualmente se está estudiando cuál es el mecanismo celular que está interfiriendo esta expansión. "Probablemente esta expansión está provocando una inadecuada maduración del ARNm del gen y, por lo tanto, la formación de una proteína correcta o una interferencia en la maquinaria de transcripción".

Repeticiones

Hoy se sabe que la mayoría de los pacientes padecen la enfermedad por causa de una expansión larga y anormal del GAA, "que se sitúa al comienzo del X25, en la región no codificante. Su tamaño varía entre 200 y más de 900 unidades GAA, siendo la más frecuente la

de 700-800 repeticiones".

Con el test diagnóstico, utilizando la PCR y unos cebadores que flanquean la expansión, a partir de una pequeña muestra de ADN genómico, "se puede comprobar si presentan o no la expansión. Así, tener la expansión en homocigosis significa tener la enfermedad".

Actualmente, aparte de la ataxia de Friedreich, se conocen un total de siete enfermedades hereditarias en

el hombre, causadas por una expansión anómala de trinucleótidos de diferente naturaleza. "Todas ellas son enfermedades neurológicas, aunque se desconoce la causa de esta posible correlación".

Diferente

Según explica la autora de esta investigación, "la expansión observada en el gen de los enfermos de la ataxia de Friedreich muestra una historia natural distinta al resto de ataxias, ya que se hereda de forma autosómica recesiva. De esta forma, una sola copia de este gen con su expansión característica puede ser transmitida por personas clínicamente normales".

Codifica la proteína llamada frataxina

El X25 es la mutación más habitual de FRDA localizada en el CR9

R.P.Y.
La ataxia Friedreich (FRDA) es una enfermedad autosómica recesiva y degenerativa en la que están implicados el sistema nervioso central y el periférico, así como el corazón.

En un trabajo que se publica hoy en *Science*, un equipo multidisciplinar e internacional ha logrado identificar un gen, el X25, en la región crítica de la localización de la FRDA en el brazo largo del cromosoma 9q13. Este gen codifica una proteína de 210 aminoácidos, la frataxina, que tienen los homólogos de distintas especies como la *Caenorhabditis elegans* y la levadura. Así, se detectó un número pequeño de pacientes con esta ataxia que tenían mutaciones específicas en el gen X25, aunque la mayoría de ellos eran homocigóticos para una expansión inestable del trinucleótido GAA en el la entrada del gen X25.

El trabajo ha sido realizado por V. Campuzano, M. Cossée, F. Roius, F. Ducloux, H. Kootnikova, J.L. Mandel y M. Koenig, del Instituto de Genética y Biología Molecular y Celular de Estraburgo, Francia; L. Montermini, F. Zara, S. Bidichandini y P. Patel, del Colegio Naylor de Medicina, en Houston, Estados Unidos; L. Pianese, A. Monticelli y S. Coccozza, de la Universidad de Nápoles, en Italia; C. Gellera y S. Di Donato, del Instituto Neurológico Carlo Besta, en Milán; F. Cavalcanti, del Instituto Mediterraneo Sanatrix, en Pozzilli, Italia; Francisc Palau, Eugenia Monrós y Félix Prieto, de la Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal del Hospital La Fe y Rosa de Frutos, María Dolores Moltó y Joaquín Cañizares, del Departamento de Genética de la Universidad de Valencia.

■ (*Science* 1996; 5253: 1424-27.)



CLEARPLAN

Prueba para la Predicción de la Ovulación



CLEARBLUE

Prueba de Embarazo

ROVIFARMA, S.A. le informa sobre el nuevo teléfono del Servicio de Información de sus pruebas diagnósticas.

Línea de Información:
(91) 564 84 44

Estamos a su servicio, de lunes a viernes,
en horario de 9:00 a 13:00 hrs.


ROVIFARMA

Apdo. de Correos 13032 - 28080 MADRID