

RESUMS  
DE  
TESIS DOCTORALS

17



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA  
SERVEI DE PUBLICACIONS  
1995-1996

EUGÈNIA MONRÓS I MARÍN  
ESTUDI GENÈTIC DE L'ATÀXIA DE FRIEDREICH: CARTOGRAFIAT  
FI DEL LOCUS FRDA I ANÀLISI DE MUTACIONS DEL GEN X25

5 de juliol de 1996

Apte *cum laude*

F. Prieto García, R. González Duarte, J. Bertranpetit i Busquets,  
J. J. Vilchez Padilla, M. D. Moltó Ruiz

Directors: F. Palau Martínez i R. de Frutos Illán

L'atàxia de Friedreich (AF) és una malaltia neurodegenerativa que segueix un patró d'herència autosòmic recessiu. L'AF mostra una gran variabilitat clínica i podem distingir entre la forma clàssica i les formes variants LOFA (AF d'inici tardà) i FARR (AF amb reflexos conservats). El locus de l'AF (locus FRDA) es cartografià en el cromosoma 9q l'any 1988 per mitjà de l'anàlisi de lligament i el gen X25 causant de la patologia ha estat aïllat aquest any (Campuzano *et al.* 1996). El treball realitzat en aquesta tesi ha ajudat a la clonació posicional del gen i pot desglossar-se en quatre grans apartats:

*Cartografiat fi del locus FRDA (1991-1995).* Mitjançant l'anàlisi de lligament i de famílies recombinants, orientàrem el grup de lligament en el cromosoma i posicionàrem el locus FRDA respecte dels marcadors (Monrós *et al.*, 1992; Chamberlain *et al.*, 1993). L'anàlisi de pèrdua d'homozigositat en famílies consanguínies o homozigotes per ascendència ens va permetre acotar el locus a una regió de 300 Kb entre marcadors flanquejants (Monrós *et al.*, 1994). L'anàlisi de divergències d'haplotips en la població espanyola ens va permetre confirmar la localització del gen i definir l'espectre de mutacions a la nostra població (Monrós *et al.*, 1996a). A més, van aïllar un nou marcador molt pròxim al gen, anomenat FAD1, que ens va permetre predir l'existència d'un origen quasi únic de la mutació causant de l'AF en la població europea, o d'un al·lel de risc (Monrós *et al.*, 1996a). Amb totes les dades recollides de l'anàlisi de deu marcadors lligats en 72 famílies, hem elaborat un nou mètode estadístic de desequilibri de lligament basat en models log-lineals que permet comparar valors de desequilibri de marcadors de naturalesa diversa i amb diferent nombre d'al·lels (Monrós *et al.*, 1996b).

*Cerca de mutacions en exons de la regió candidata* (1995). Fruit de la col·laboració amb el grup de M. Pandolfo (Houston) i de M. Koenig (Estrasburg), vàrem participar en la identificació del gen X25 causant de l'AF (Campuzano *et al.*, 1996). Vàrem trobar tres mutacions en els exons aïllats en la regió candidata en heterozigosi en tres pacients. El grup de M. Pandolfo identificarà una expansió del trinucleòtid GAA en el primer intró del gen X25 en un 98% dels cromosomes FRDA.

*Anàlisi de l'expansió GAA causant de l'AF* (1996). L'anàlisi de l'expansió en la nostra sèrie ens ha permès corroborar que es tracta d'una mutació dinàmica, inestable, amb un rang patològic que varia de 200 a més de 1.300 repeticions. L'expansió de l'AF es transmet de forma inestable a través de portadors asimptomàtics d'expansions ja en el rang patològic. La variació intergeneracional és dependent de gamet i la longitud de l'expansió està influïda per l'estatus genètic de l'individu. L'efecte conjunt d'aquestes dues variables explica que la mutació es transmeti al llarg de les generacions per mitjà dels portadors sense variar la seva longitud mentre que la longitud de l'expansió en els afectats és significativament inferior a la dels portadors. Aquesta observació podria indicar l'existència de processos postzigòtics de selecció en els afectats (Monrós *et al.*, manuscrit en preparació).

*Aplicacions clíniques.* a) L'AF no presenta homogeneïtat genètica: hem trobat dues famílies no lligades al locus FRDA i que no presentaven l'expansió (Monrós *et al.*, 1996c). b) Hem realitzat dos diagnòstics presimp-tomàtics (Palau *et al.*, 1991) i un diagnòstic prenatal (Monrós *et al.*, 1995), per mitjà de l'anàlisi indirecte d'haplotips. c) La variant FARR està lligada al locus FRDA (Palau *et al.*, 1995). d) L'expansió es troba en la forma clàssica i en les formes variants d'AF, però aquestes s'associen preferentment a expansions inferiors a 500 repeticions. Hi ha una correlació negativa entre la longitud de l'expansió i l'edat d'inici de la malaltia (Monrós *et al.*, 1996c). Aquests resultats suggereixen que el grau d'expansió podria estar relacionat amb certs nivells d'expressió gènica dels al·lels mutats.