

CLONACIÓ POSICIONAL DEL GEN DE L'ATÀXIA DE FRIEDREICH

M^a Dolors Moltó i Francesc Palau*

L'aïllament i la identificació de gens responsables de malalties humanes hereditàries, de les quals hom ha estudiat bé el quadre clínic, però desconeix el defecte bioquímic primari, és avui una pràctica estandaritzada. Aquest fet, que no fa massa anys es trobava en la frontera de l'inabordable, ha estat possible gràcies a l'estratègia coneguda com a clonació posicional⁽¹⁾, on la recerca del gen s'inicia amb la seua localització cromosòmica en el genoma humà. La clonació posicional té ja un nombre important de casos resolts, entre els quals el més recent és l'atàxia de Friedreich.

L'atàxia de Friedreich (FRDA) és una malaltia neurodegenerativa amb herència autosòmica recessiva que s'inicia en l'home abans dels 25 anys. S'estima que, a les poblacions europees, entre 2 i 4 persones de cada 100.000 presenten la malaltia i 1 de cada 120 són heterozigots. Les alteracions patològiques principals són la pèrdua selectiva de les fibres mielíiques dels ganglis dorsals i la degeneració dels tractes espinocerebel·losos. El seu quadre clínic es caracteritza, entre altres símptomes, per la pèrdua progressiva de la marxa, amb dificultats en la coordinació de moviments, pèrdua de reflexos osteotendinosos, disàrtria, escoliosi, miocardiopatia i, en alguns casos, diabetis "mellitus"⁽²⁾.

L'aïllament del gen de la FRDA s'ha produït gràcies a una col·laboració internacional entre la majoria dels grups de recerca amb dilatada experiència clínic i genètica de la malaltia. Malgrat l'heterogeneïtat clínic observada en la FRDA, aquesta va mostrar uniformitat genètica en un ampli nombre de famílies analitzades, amb un o diversos membres afectats, d'origen geogràfic distint. Aquestes dades suggeriren l'existència d'un únic gen responsable de la malaltia, el qual fou localitzat, el 1988, en el braç llarg del cromosoma 9 humà, en 9q13-q21.1⁽³⁾. A partir d'aquest punt, els treballs d'investigació s'encaminaren cap a la recerca de gens en l'esmentada regió, amb l'intent de determinar quin d'ells era portador d'una mutació o mutacions responsables del seu anormal funcionament en els malalts.

El gen de la FRDA, batejat sota el nom de X25, està format per 7 exons amb els seus corresponents introns, que s'estenen al llarg d'una regió genòmica d'unes 80 kilobases. Mostra processament alternatiu i el producte d'un dels seus transcrits és una proteïna de 210 aminoàcids, "frataxina", de funció encara desconeguda. S'ha observat una severa reducció de l'expressió del gen X25 en els pacients,

la qual cosa donaria suport a la hipòtesi que una important disminució en la quantitat de frataxina en la medulla espinal, el cor i el pàncrees, podria ser la causa principal de la degeneració neuronal, de la miocardiopatia i del major risc de diabetis que pateixen els malalts.

La base molecular de la patologia de la FRDA està en una llarga i anormal expansió del trinucleòtid GAA, situada en el primer intró del gen X25 en la gran majoria dels pacients. El seu volum varia entre 200 i més de 900 unitats GAA, i el més freqüent són 700-800 repeticions. També observem polimorfisme dins el rang dels al·lels normals, però les seues longituds varien de 7 a 22 unitats, amb una major freqüència dels al·lels més curts. Mentre que la gran majoria dels pacients són homozigots per a l'expansió, hi ha uns pocs casos de malalts que l'han heretada de només un dels seus pares i han rebut de l'altre progenitor un al·lel amb mutacions puntuals deletèries en el gen X25. Expansions del tipus GAA, sense excedir mai les 30-40 repeticions, són comunes en els gens d'altres organismes i no s'associen a cap malaltia.

Hom coneix altres malalties hereditàries humanes, causades per expansions anòmales de trinucleòtids. La història natural de l'expansió observada en FRDA és ben distinta a la de la resta d'aquestes malalties, ja que que s'hereta de forma autosòmica recessiva. Això implica que una única còpia del gen X25 amb la seua expansió, pot ser transmesa per persones clínicament normals. Ara com ara la FRDA és l'únic cas de malaltia hereditària recessiva humana causada per l'expansió de repeticions de trinucleòtids.

El descobriment del gen X25 constitueix el punt de partida de les noves investigacions sobre l'estudi del seu paper fisiològic en la cèl·lula, de la patogènesi de la mateixa malaltia i de les estratègies que podran seguir-se a l'hora de plantejar els futurs experiments encaminats al tractament terapèutic d'aquesta. En l'actualitat disposem ja d'un test eficaç i fiable per al diagnòstic de la malaltia, que té aplicacions immediates en el consell genètic i el diagnòstic prenatal.

*Departament de Genètica de la Facultat de CC. Biològiques, i Unitat de Genètica i Diagnòstic Prenatal de l'Hospital Univ. La Fe, respectivament.

NOTES:

- (1). F.S. Collins, *Nature Genetics* 1:3-6 (1992).
- (2). A.E. Harding, *Brain* 104, 589 (1981).
- (3). S. Chamberlain et al., *Nature* 334, 248 (1988).