

SE HA PUBLICADO EN LA REVISTA 'BLOOD'

Identificadas 31 nuevas mutaciones en pacientes con Hemofilia A

Los resultados se han obtenido gracias al análisis genético de muestras procedentes de 267 pacientes españoles que padecen Hemofilia A. 20 de estas mutaciones consisten en el cambio de un único residuo de aminoácido en el Factor VIII de la coagulación. El análisis estructural permitió clasificar estas mutaciones puntuales en función de su localización en un modelo de la estructura tridimensional de esta proteína. El estudio predice que tres de los residuos mutados, identificados en pacientes con Hemofilia A leve, interaccionan con otros factores necesarios para la formación de los coágulos sanguíneos.

ICCC

22/1/2008 12:07 CEST



Parte del equipo de investigadores. De izquierda a derecha: Eduardo Tizzano, Adoración Vencestá, M. Ángeles Corral y Pablo Fuentes-Prior.

Un equipo de investigadores del Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC) y del Departamento de Genética del Hospital de la Santa Creu i

Sant Pau de Barcelona ha identificado 31 nuevas mutaciones en el gen del Factor VIII de coagulación. Estas alteraciones provocan el déficit de la proteína y causan la Hemofilia A. Dicha patología, caracterizada por una tendencia hemorrágica de los pacientes, tiene una incidencia aproximada de 1 por cada 5.000 varones.

El estudio se inició a partir del análisis de 267 muestras de pacientes españoles que padecían Hemofilia A. En el artículo publicado ahora en *Blood* (2008 Jan 9; [Epub ahead of print] PMID: 18184865) se identifica un buen número de pacientes con mutaciones drásticas, tales como las inversiones de los intrones 1 y 22. Estas mutaciones habían sido descritas con anterioridad, y conducen a una ausencia total del Factor VIII. Los autores estudiaron en profundidad 31 mutaciones más sutiles y que no habían sido descritas previamente, especialmente aquellas 20 que causaban Hemofilia A a partir del cambio de un único residuo de aminoácido. El análisis estructural de estas 20 mutaciones permitió correlacionar la gravedad de la enfermedad con la localización de las mismas dentro de la estructura tridimensional del factor. En 16 casos los cambios están localizados en regiones internas de la proteína, por lo que es predecible una alteración más o menos notable en la estructura de la misma. Los cuatro restantes se sitúan en zonas externas del Factor VIII, y por tanto, las moléculas mutadas son teóricamente capaces de adoptar estructuras globales idénticas a las de las "normales".

Pablo Fuentes-Prior, investigador del Centro de Investigación Cardiovascular de Barcelona, destaca la especial relevancia de estas cuatro mutaciones localizadas en la parte externa de la proteína para entender la función fisiológica del Factor VIII. A pesar de no afectar a la estructura tridimensional de la proteína, estos cambios se manifestaban clínicamente en forma de hemorragias; por tanto, los residuos cambiados deben tener un papel funcional esencial. Se observó por ejemplo que la mutación p.Ala375Ser (el residuo 375 es sustituido por uno algo mayor de serina) estaba localizada a continuación de uno de los sitios de activación del cofactor, sugiriendo que la hemofilia en este paciente se debía a una disminución en la velocidad de generación del Factor VIII activo. En cambio, las otras tres mutaciones (p.Pro64Arg, p.Gly494Val y p.Asp2267Gly) parecen apuntar a un papel esencial de los residuos mutados en la interacción con otros factores de la cascada de coagulación como pueden ser el Factor von Willebrand, o el Factor X. Fuentes-Prior destaca que son necesarias más investigaciones con

moléculas recombinantes para esclarecer estos mecanismos de interacción, pero afirma que, sin duda, las regiones donde se localizan estos tres cambios tienen un papel relevante en la fisiología del Factor VIII. Esta hipótesis queda reforzada por la localización cercana de otras mutaciones descritas anteriormente en la bibliografía, y asociadas generalmente a Hemofilia A leve.

Actualmente el único tratamiento disponible para los pacientes con Hemofilia A es la administración de Factor VIII, ya sea derivado de concentrados de plasma humano o como proteína recombinante. Éste a menudo genera rechazo en los pacientes al estimular la generación de anticuerpos específicos. Relacionado con este aspecto, los autores predicen la posible aparición de anticuerpos en pacientes que presentan determinados residuos de aminoácidos mutados, una vez tratados. Estos resultados se concluyeron gracias a la comparación extensiva de los resultados obtenidos en el presente trabajo con otras mutaciones que afectan el mismo residuo, u otro equivalente, y que han sido descritas previamente en la literatura. La relevancia de este hallazgo pone de manifiesto la necesidad de analizar en profundidad esta relación, y su capacidad predictiva en futuros trabajos.

Los resultados de este estudio son además relevantes por la amplia cohorte de pacientes que se ha incluido, dado que el Departamento de Genética del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau es un referente para el estudio molecular de las hemofilias. Las implicaciones clínicas de los resultados de momento no son inmediatas, pero como afirma Eduardo F. Tizzano, investigador del Departamento de Genética del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, estas 31 nuevas mutaciones descritas son importantes para realizar un consejo genético adecuado. Además, contribuyen a un mayor conocimiento de la relación existente entre estructura y función del Factor VIII.

Más información:

Institut Català de Ciències Cardiovasculars: www.iccc.cat

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: www.santpau.es

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

MUTACIÓN | SANGRADO | COAGULACIÓN | FACTOR VIII |
ESTRUCTURA TRIDIMENSIONAL | CARDIOVASCULAR | HEMOFILIA A |

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)