

ANÁLISIS GENÉTICO DEL DÉFICIT CONGENITO DE PROTEÍNA C ASOCIADO A PATOLOGÍA TROMBÓTICA.

Soria JM, Fontcuberta J*, Estivill X, Sala N.
 Departament de Genética Molecular del Institut de Recerca Oncològica (IRO). Hosp. Duran i Reynals. Barcelona.
 * Departament d'Hematologia. Hosp. Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

La Proteína C (PC) es una glicoproteína plasmática con propiedades anticoagulantes y profibrinolíticas, que ejerce su actividad a través de la inactivación de los factores Va y VIIIa de la coagulación. Su importancia fisiológica como inhibidor de la coagulación sanguínea queda demostrada por la relación existente entre su defecto y enfermedad tromboembólica.

El déficit hereditario de PC se comporta como una enfermedad autosómica dominante con penetrancia parcial y expresividad clínica variable. La prevalencia de heterocigotos se estima en 1 de cada 200-300 donantes de sangre sanos, si bien en solo 1 de cada 16.000-30.000 individuos, el déficit de PC se asocia a enfermedad tromboembólica.

Para intentar establecer relaciones directas entre la causa molecular del déficit y la severidad de la patología trombótica, nuestro grupo ha iniciado el análisis del gen para la PC en familias con déficit hereditario de esta proteína.

La estrategia seguida ha sido la siguiente: A partir del ADN genómico de pacientes y controles, se amplifican los exones del gen de la PC mediante PCR radioactiva, para aplicar la técnica de análisis de los "Single Strand Conformation Polymorphisms" (SSCP) y posterior secuenciación de los exones que presentaban bandas anormales en el análisis anterior.

Los resultados obtenidos para el análisis de los exones 3, 7 y 9 se muestran en la tabla I.

Tabla I: Mutaciones identificadas en el gen de la PC de familias españolas con déficit congénito de PC.

PEDIGREE	EXÓN	MUTACION	E.RESTR.	COMENTARIOS
PC-34-3	Exón 3	1380,C del.7pb Arg-3	BamHI(-)	"Frameshift", stop en codón 16
PC-34-6	Exón 3	CGT->TGT 9,Arg->Cys	No	Déficit tipo II
PC-34-9	Exón 7	6139,G inserción TT 143,Arg->Leu	MnlI(-)	"Frameshift", stop en codón 156
PC-34-1	Exón 7	CGG->TGG 178,Arg->Trp	No	
PC-34-4 6 y 15	Exón 7	CGG->CAG 178,Arg->Gln	No	
PC-63-21	Exón 7	CAG->CAC 184,Gln->His	BspMI	Destruye 3' "splicing" con stop en codón 225
PC-34-19	IntrónG	6274,C->T ins Val,Gly 185-6	HphI	Crea nuevo 3' "splicing" con stop en codón 217
PC-34-5	Exón 9	CGG->TGG 229,Arg->Trp	Fnu4HI	Déficit tipo II
PC-34-2	Exón 9	1877,T delección 3pb 321Ile,322Cys->Met	BspHI	