

Estudi genètic i molecular de la distròfia miotònica en poblacions de l'estat espanyol.

Susana Balcells, Lluïsa Vilageliu, Daniel Grinberg i Roser González.
Departament de Genètica, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona.

Ana María Cobo, Begoña Basauri i Montserrat Baiget
Unitat de Genètica Molecular, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Adolfo López de Munain
Departamento de Neurología, Arantzazuko Amaren Ospitalea, San Sebastián.

La distròfia miotònica és la distròfia muscular més freqüent en la vida adulta. Presenta una gran variabilitat en la seva expressió, que va des de les formes assintomàtiques, el diagnòstic clínic de les quals és molt difícil, fins a les congènites, que són de caràcter molt sever. En els darrers anys la recerca del gen responsable ha proporcionat un gran nombre de marcadors polimòrfics molt propers a aquest locus. Aquests han estat utilitzats com a eines per al diagnòstic i per realitzar estudis de lligament. Nosaltres hem analitzat dos grups de famílies afectades de DM, un procedent del país basc, que representa un clar exemple de població aïllada, i l'altre de la resta de l'estat espanyol. Utilitzant uns quants dels marcadors polimòrfics hem estudiat associacions al·lèliques, calculat les distàncies genètiques entre aquests i la malaltia (mitjançant "LOD scores") i analitzat els diferents haplotips.

El resultat més rellevant ha sigut la observació d'un fort desequilibri de lligament entre el marcador anònim D19S63 i la distròfia miotònica tant en la població basca com en la espanyola. Amb altres marcadors els resultats en les dues poblacions han sigut discordants: si bé en la població espanyola no es detecta desequilibri de lligament entre la malaltia i APOC2 *TaqI* o CKMM *NcoI* això no és així en la població basca on es manifesta un fort desequilibri. Aquest resultat en la població basca concorda amb els obtinguts en altres poblacions aïllades.

Segons els resultats dels "LOD scores", APOC2 *TaqI* es situa a uns 3 cM del locus DM. Per altra banda, no s'ha detectat cap recombinació entre els marcadors CKMM i D19S63 i la malaltia, per la qual cosa s'obté, en ambdós casos, un màxim de "LOD score" a zero. En quant als haplotips compostos d'aquests marcadors, un d'ells és més freqüent en els cromosomes distròfics que en els normals. Si bé aquest fet és comú en les dues poblacions estudiades, és més acusat en la població basca. Aquest haplotip podria correspondre a l'haplotip ancestral de la DM assumint una taxa baixa de mutació del gen DM i l'existència d'un efecte fundador.

En els darrers mesos s'han aïllat noves sondes de DNA que detecten un polimorfisme que cosegrega amb la malaltia. En concret, els individus afectats presenten al·lèls inestables de mida superior a la dels al·lèls normals. S'ha demostrat també, que aquesta expansió de mida és deguda a l'increment de repeticions del trinucleòtid CTG en la regió 3' no traduïda del gen candidat. A més a més, s'ha observat una correlació entre la severitat de la malaltia i l'increment en la mida de l'al·lel afectat, el qual pot variar des de uns pocs nucleòtids pels casos asimptomàtics, fins a unes 5kb en els casos més severos.

Actualment estem analitzant les famílies de DM utilitzant aquestes noves sondes que ens permeten aclarir casos amb diagnòstics ambigus i confirmar el fenomen descrit en les nostres poblacions. La identificació de la mutació responsable de la DM en una regió 3' no traduïda d'un gen es un resultat sorprenent i serà interessant esbrinar quin paper juga aquest defecte molecular en la patogènesi de la distròfia miotònica.