

ALTA PREVALENCIA DE LAS MUTACIONES P.R593C Y P.R2150H EN LA POBLACIÓN CON HEMOFILIA A DE ANDALUCÍA. ¿EFECTO FUNDADOR O MUTACIÓN RECURRENTE EN UN SITIO CPG?

O. Fernández-López^a, J.R. García-Lozano^a, R. Núñez^c, A. Venceslá^b, M. Baena^b, A. Núñez-Roldán^a, E. Tizzano^b, R. Pérez-Garrido^c

^aServicio de Inmunología y ^cUnidad de Hemofilia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

^bDepartamento de Genética, Hospital de Sant Pau. Barcelona

Introducción: La hemofilia A es una coagulopatía ligada al cromosoma X, esta enfermedad está causada por un amplio espectro de mutaciones en el gen del factor VIII (FVIII). Las mutaciones se localizan a lo largo de todo el gen y dan lugar a un rango de gravedad clínica. Una alta frecuencia de mutaciones recurrentes (mutaciones de codón de parada y mutaciones de cambio de sentido) se localizan en sitios CpG, indicando el carácter “hotspot” de estos sitios en el gen FVIII. En la población hemofílica de Andalucía, se han encontrado dos mutaciones recurrentes localizadas en sitios CpG, p.R593C y p.R2150H, con una frecuencia muy elevada en nuestra población, y que causan hemofilia A leve.

Objetivo: El objetivo de este estudio fue identificar si la alta frecuencia de las mutaciones p.R593C y p.R2150H en nuestra población, se debían al carácter “hotspot” de los sitios CpG o si estaba presente un efecto fundador.

Material y métodos: Se incluyeron en este estudio 14 pacientes con la mutación p.R593C y 7 pacientes con la mutación p.R2150H, todos estaban incluidos en el Registro Andaluz de Hemofilia. También se incluyeron en el estudio tres pacientes con la mutación p.R593C que no procedían de Andalucía como controles externos. El análisis de haplotipos se realizó para distinguir si estas mutaciones eran el resultado de sucesos independientes o se debían a un efecto fundador. Se estudiaron 50 hombres sanos para determinar la frecuencia relativa de los haplotipos en la población general de Andalucía.

Resultados: Los pacientes andaluces con la mutación p.R593C compartían el mismo haplotipo, que resultó ser el más común en la población general estudiada. Doce de los pacientes tenían historia familiar previa y procedían de dos áreas geográficas distintas. Un grupo de 8 pacientes procedían de dos pueblos de la provincia de Sevilla, muy cercanos entre sí (9Km de distancia), y 4 pacientes procedían de Cádiz. Los dos pacientes restantes eran casos esporádicos y procedían de Huelva. Los pacientes con la mutación p.R2150H compartían el mismo haplotipo, que resultó ser también el más común de la población general, y procedían de dos áreas geográficas distintas. Cuatro de los pacientes tenían ancestros que procedían de la costa Este de Andalucía, localizados en un radio de 35 Km aproximadamente, y los tres pacientes restantes procedían de Cádiz.

Conclusiones: La elevada prevalencia de las mutaciones p.R593C y p.R2150H en la población de hemofilia A de Andalucía, compartiendo el mismo haplotipo, sugiere con fuerza que son el resultado de un efecto fundador. Los casos restantes serían debidos a la alta naturaleza mutagénica del dinucleótido CpG.