

IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES EN EL GEN DE LA PROTEÍNA C EN UN PANEL DE 35 FAMILIAS ESPAÑOLAS CON DEFICIENCIA SINTOMÁTICA DE PROTEÍNA C

P. Medina¹, S. Navarro¹, L. Martos¹, E. Bonet¹, M.F. López-Fernández², Y. Mira¹, S. Varea³, A. Vayá¹, G. Iruin⁴, F. Velasco⁵, F. Ferrando¹, V. Roldán⁶, P. Marco⁷, M.J. Costa-Pinto⁸, V. Arqueros⁹, R. Lecumberri³, K. Arribalzaga⁹, J. Corral⁶, P. Echeverría², V. Vicente⁶, A. Mauricio⁷, I. García Navarro⁹, J.A. Aznar¹, A. Estellés¹, F. España¹

¹Hospital Universitario La Fe. Valencia. ²Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. ³Clínica Universidad de Navarra.

Pamplona. ⁴Hospital de Cruces. Barakaldo (Bizkaia). ⁵Hospital Reina Sofía. Córdoba. ⁶Hospital Universitario Morales Meseguer y Centro Regional de Hemodonación. Murcia. ⁷Hospital General Universitario. Alicante. ⁸Hospital Universitario Fundación Alcorcón (Madrid). ⁹Hospital General de Castellón

Actualmente no existen estudios que describan la distribución, características y bases moleculares de las deficiencias hereditarias de proteína C (PC) en España.

Objetivo: Analizar las bases moleculares de la deficiencia de PC hereditaria, clínicamente dominante, en España.

Pacientes y métodos: Se han reclutado 42 propósitos no relacionados, con historia de trombosis venosa (TEV) y una deficiencia plasmática de PC, así como 101 familiares de 26 de estos propósitos, con y sin deficiencia de PC. El gen se analizó por secuenciación directa de los nueve exones y sus secuencias flanqueantes.

Resultados: En 35 propósitos se identificó la mutación causante de la deficiencia de PC. En otros 6, no se encontró una mutación responsable, y 1 está en estudio. En total, se han identificado 22 mutaciones diferentes en heterocigosis, 10 no descritas hasta el momento: 3 en el exón 3, 2 en el exón 5, 2 en el intrón 5, 1 en el exón 6, 4 en el exón 7, 3 en el exón 8, 1 en el intrón 8 y 6 en el exón 9. 20 consistían en el cambio de una sola base (4 causando un codón de parada prematuro, generando una proteína truncada no expresada), una era una inserción de 6 pb (p.Lys241_Glu242ins-LeuAsp) y la otra una delección de 3 pb (p.Ile321del). La mayoría eran mutaciones missense, lo que concuerda con la última base de datos publicada. Estas mutaciones originaban, en su mayor parte, plegamientos anómalos. 5/20 (25%) mutaciones de una base estaban localizadas en dinucleótidos CpG, debido probablemente a desaminación por metilación, confirmando también los datos publicados previamente. Cada mutación estaba presente en todos los familiares con deficiencia de PC, y los eventos trombóticos se asociaron con la presencia de la mutación. Cinco se localizaron en dos familias diferentes, 1 en tres y 1 en seis. Dos dan origen a deficiencias tipo II, una de ellas en el exón 3 con un cambio de Glu16 por Lys en el dominio Gla de la PC, y estaba presente en tres familias no relacionadas aparentemente entre sí.

Conclusiones: Este es el primer registro español de deficiencias de proteína C, el cual confirma la gran heterogeneidad genética de la deficiencia de proteína C. Este estudio ha permitido realizar el consejo genético a familias con deficiencia de PC, especialmente a aquellos miembros cuyos niveles de PC están cerca del límite inferior de normalidad. Los datos sugieren que el aminoácido Glu16 es muy importante para la expresión in vivo de las propiedades antitrombóticas de la PC, posiblemente al condicionar el correcto plegamiento del dominio Gla.

(FIS PS09/00610, CP09/00065, RECAVA RD06/0014/0004, RD06/0014/0008 y RD06/0014/0039, y Fundación para la Investigación Hospital La Fe)