

LA IDENTIFICACIÓN Y EL ANALISIS DE LA VARIABILIDAD GENETICA DEL F12 DEMUESTRA QUE LA MUTACIÓN C46T ES EL MAYOR RESPONSABLE FUNCIONAL DE LOS NIVELES PLASMATICOS DE FXII

C. Mordillo-Peñalba, A. Buil, R. Souto, E. Martínez-Marchán, J.C. Souto, J. Fontcuberta y J.M. Soria

Unitat d'Hemostasis i Trombosi, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Introducción: Los niveles de Factor XII (FXII) presentan una heredabilidad alta (67%) y una correlación genética significativa con la enfermedad tromboembólica ($\#r_G = 0,351$; $p < 0,05$). Por tanto, constituye un fenotipo intermedio asociado al riesgo de sufrir eventos trombóticos. Recientemente, a partir de un Análisis Global del Genoma, identificamos dos *loci* que determinan los niveles de FXII en plasma. Uno de estos *loci* corresponde al gen estructural del F12 que mapa en el cromosoma 5 (LOD Score = 4,76; $p = 1.5 \times 10^{-6}$).

Material y métodos: Con el objetivo de identificar las variantes alélicas del gen del F12, que influyen la variabilidad de los niveles de FXII en plasma, seleccionamos 40 individuos no relacionados entre sí (20 con niveles de FXII altos y 20 con niveles de FXII bajos) y secuenciamos todo el gen del F12 (incluyendo zonas 3', exonse, intrones y region 5'-UTR). Todos los polimorfismos identificados fueron genotipados en los 398 individuos de la muestra GAIT.

Resultados: Identificamos 38 variantes genéticas distribuidas a lo largo de todo el gen. De ellas, 5 están localizadas en zonas exónicas, aunque sólo 2 cambian el aminoácido (H63R, L120H, P237P, A252A y N432N). El análisis combinado de asociación y ligamiento genético (en los 398 individuos de la muestra GAIT) demuestran que la mutación C46T es la única variante alélica significativamente asociado a la variabilidad de niveles de FXII.

Conclusiones: Este estudio, a partir de la identificación y análisis de toda la variabilidad genética del gen del F12, demuestra que la mutación C46T es el principal responsable de la variabilidad de los niveles de FXII en la población española en el locus del cromosoma 5. La confirmación la mutación C46T en el gen del F12, como factor de riesgo trombótico, puede suponer un gran avance en la comprensión de las bases moleculares de esta enfermedad compleja y puede tener una importante repercusión terapéutica y diagnóstica.