

ESTUDIO MOLECULAR DE LOS MECANISMOS IMPLICADOS EN LA INACTIVACIÓN SESGADA DEL CROMOSOMA X EN UNA PACIENTE HEMOFÍLICA

Lorena Ramírez^a, Carme Altisent^b, Francisco Vidal^a

^a Unitat de Diagnòstic i Teràpia Molecular, Banc de Sang i Teixits, Barcelona. ^b Unitat d'Hemofília, Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona

Introducción: La manifestación clínica de la hemofilia B (HB) en mujeres es muy infrecuente. En la literatura se ha relacionado con diferentes situaciones: la homocigosidad del gen mutado, anomalías estructurales o numéricas del cromosoma X (cromosomopatías) o la inactivación sesgada del cromosoma X no portador de la mutación.

Caso clínico: Presentamos aquí el caso de una mujer afecta de HB leve y diagnosticada hace 40 años, siendo entonces su caso motivo de una publicación (Acta Haematol. 1967;37(4):217-23) en la que únicamente fue posible llevar a cabo un cariotipo donde se corroboró el sexo femenino y la ausencia de cromosomopatías identificables y se especulaba acerca de las posibles causas de la clínica hemorrágica apuntando la lionización extrema como una de ellas. Recientemente, a raíz de una intervención odontológica, la paciente entró en contacto con la Unidad de Hemofilia del Hospital Vall d'Hebron donde se propuso el análisis molecular con las nuevas herramientas disponibles. Tras la secuenciación directa del gen F9 se identificó la mutación K214X en heterocigosis. Tratándose de una mutación sin sentido es, con toda probabilidad, responsable de la coagulopatía ya que da lugar a una proteína truncada y por tanto completamente inactiva. Para la determinación del patrón de inactivación del cromosoma X se procedió al análisis de dos polimorfismos hipervariables situados en el promotor del gen humano codificante para el receptor de andrógenos (HUMARA). Para ello se procedió a la amplificación por PCR y posterior análisis mediante electroforesis capilar de dos regiones polimórficas del promotor. La comparación de la amplificación previa y posterior a la digestión del DNA genómico con una endonucleasa sensible a la metilación (*HpaII*) permite determinar la presencia de una inactivación no aleatoria de los cromosomas X.

Resultado: El resultado de este análisis demostró la inactivación no aleatoria de uno de los cromosomas X. Finalmente, se ha iniciado el estudio de algunos de los genes implicados en el proceso de inactivación del cromosoma X. Por el momento hemos podido descartar la presencia de las mutaciones clásicas responsables de la lionización extrema descritas en el promotor del gen XIST (gen clave en la inactivación). En la actualidad continuamos realizando estudios moleculares para tratar de determinar las causas de inactivación sesgada del cromosoma X en la paciente a través del análisis mas completo del promotor de XIST y otros genes relacionados.

Conclusión: En resumen, gracias a los avances en biología molecular podemos identificar la mutación responsable en mujeres hemofílicas, podemos dar una explicación valida acerca de los mecanismos moleculares implicados en la enfermedad (inactivación sesgada) y, finalmente, podemos llevar a cabo estudio sobre genes implicados en la inactivación sesgada del cromosoma X.