



PILAR LAGUNA

Los autores del estudio Julio Esteban, Eugenia de la Morena, Pablo Carbonell, Javier Corral y Vicente Vicente, en el Museo Arqueológico de Murcia.

La arqueogenética data el origen de una mutación del FXI

Un estudio en 'Blood' desvela el momento en que surge la alteración genética más antigua responsable de la deficiencia de Factor XI (FXI) de la coagulación

MURCIA PILAR LAGUNA
dmredaccion@diariomedico.com

"Bucear en la historia de las alteraciones genéticas puede llevar a conclusiones sorprendentes que van más allá de las implicaciones diagnósticas y pronósticas de un estudio genético", concluyen los autores de una investigación colaborativa publicada en *Blood*, cuyos resultados sugieren cambios en el papel de la deficiencia del Factor XI de la coagulación (FXI), que se viene relacionando con la hemofilia C.

Los genes cuentan historias no sólo clínicas, también ayudan a conocer el contexto histórico de sus mutaciones, por remoto que sea, a través de estudios de arqueogenética. De esta forma, investigadores del Ciber de Enfermedades Raras (CiberER) del Instituto de Salud Carlos III, del Centro Regional de Hemodonación y de la Universidad de Murcia/IMIB han estimado que una de las mutaciones genéticas causantes de la deficiencia de FXI (p.Cys38Arg) apareció hace unos 5.400 años y se expandió por varias zonas del Sur de Europa, probablemente por cuestiones migratorias.

Este grupo de investigación en Hemostasia y Trombosis dirigido por el hematólogo Vicente Vicente ha diseñado y liderado el es-

tudio, realizado en colaboración con otros centros españoles (Murcia, Barcelona y País Vasco) y franceses (Aquitania y Bretaña), para estudiar a pacientes con esa alteración genética.

La deficiencia de FXI se consideraba una enfermedad muy rara en Europa, pero frecuente en la población de judíos askenazi, aunque el 90% de los portadores sólo tienen una o dos mutaciones, y son distintas a la p.Cys38Arg. Esta, hallada en el 2% de la población de Yecla (Murcia), había sido descrita en el País Vasco Francés, la Bretaña y Portugal. Un estudio iniciado por Julio Esteban, hematólogo del Hospital Virgen del Cas-

tillo (Yecla), con una cohorte de 220 pacientes con deficiencia de FXI reveló que la mitad de ellos tenían la mutación. A partir de ahí los investigadores se preguntaron qué tenían en común los portadores en zonas tan distantes. La amplia dispersión se confirmó al conocer que había otros pacientes con la misma mutación en Barcelona.

ORIGEN COMÚN

Lo primero que quisieron demostrar era si la mutación tenía un origen común. Con las muestras de 64 pacientes de los diferentes grupos de población hicieron un análisis intragénico buscando en el lugar de la mutación marcadores gené-

uticos de variabilidad y comprobaron que todos tenían el mismo haplotipo caracterizado por 14 marcadores genéticos cercanos a la mutación. "Esa homogeneidad genética, que es hereditaria, nos hizo deducir que la mutación viene de los mismos ancestros", señala Eugenia de la Morena, primera firmante del estudio. La variabilidad genética hallada en el País Vasco Francés apunta a que allí estaría su origen.

Después vino el trabajo de campo para estimar el tamaño exacto de la población de Yecla en cada época usando variables de crecimiento. Julio Esteban se aplicó en esa tarea "a mano", indagando en

las partidas de bautismo hasta 551 años atrás (sin datos desde 2001 por la LPD); con esa información pudo saberse que la población creció a partir de la Reconquista, evolucionando en los últimos cinco siglos de 300 vecinos a los 30.000 habitantes actuales.

La mutación tendría además un papel antitrombótico y una ventaja inmunológica, que la relacionaría con inflamación e inmunidad

Esos datos fueron útiles para que Pablo Carbonell, genetista del Centro de Bioquímica y Genética Clínica del Hospital Virgen de la Arrixaca, definiera con más precisión la edad de la mutación utilizando una metodología bayesiana de cálculo de probabilidades que ha permitido identificar la genealogía del gen a través de las filogenias más verosímiles y, a partir de ellas, estimar el tiempo transcurrido desde su origen. Para ello utilizaron la información obtenida de los análisis de segregación de secuencias polimórficas tipo STRs y SNPs ligadas al gen en un número considerable de familias portadoras. Y con todos estos datos se pudo calcular que la mutación apareció hace 216 generaciones.

LA MUTACIÓN APARECE EN YECLA

También se ha datado la llegada de la mutación a Yecla, población con la mayor muestra de pacientes estudiada y donde la mutación alcanza la mayor prevalencia. "Lo que nos dice el modelo matemático coincide con las circunstancias históricas: que la alteración aparece en Yecla entre los siglos XIV y XV, precisamente cuando se produce la repoblación que sigue a la Reconquista. Y ahí casa todo. Hay movimientos poblacionales que sirven para ocupar zonas deshabitadas y entre ellas están los portadores de la mutación, que seguirá expandiéndose entre los descendientes", relata Corral.

Pero los resultados del estudio van más allá y sostienen algunos cambios en el papel del FXI en la coagulación. "Su valor evoluciona en el tiempo. Antes, la deficiencia de FXI solo se estudiaba en relación al riesgo hemorrágico, pero ahora se revela un papel antitrombótico, lo que hace que haya un interés creciente en este campo de investigación", explica Javier Corral, recalando que la mutación sería beneficiosa por ese papel protector contra la trombosis. Y en un nuevo salto científico, "creemos que la mutación, más allá de la protección antitrombótica tendría una ventaja inmunológica, según nuevos datos que manejamos, y que la relacionarían con inflamación e inmunidad".

Una enfermedad no tan rara, de prevalencia subestimada

En el artículo se expone que haber denominado "hemofilia C" a la deficiencia de FXI contribuyó a considerar esta alteración como enfermedad rara, y de hecho los tratados de medicina recogen una prevalencia muy baja en la población general, pero los autores del estudio apuntan a varios factores que no sostendrían esta creencia: los datos aportados por algunos estudios epidemiológicos, las limitaciones de los actuales métodos diagnósticos para identificar la deficiencia de FXI, la propia

levedad clínica de los sangrados en esta enfermedad, así como los resultados de esta investigación multidisciplinar, sugieren que la prevalencia de dicha alteración genética está subestimada. Los investigadores consideran también la posibilidad de que ciertos mecanismos positivos de selección (la "bondad" de la mutación) expliquen su alta prevalencia en algunas poblaciones (Yecla o País Vasco Francés), al igual que sucede con otras alteraciones genéticas de la hemostasia.