

# Fibrosi quística: una malaltia

RICARD CUGAT

**Investigadors catalans han pogut determinar que la fibrosi quística, una malaltia hereditària inguarible, s'originà fa més de 50.000 anys fora d'Europa. Els estudis obren noves portes a la detecció del gen anòmal.**



**L**es noves tècniques de biologia molecular han permès de fer un viatge enrere en el temps i de situar l'època en què va sorgir l'anomalia genètica responsable de la malaltia anomenada fibrosi quística –o mucoviscidiosi–. Investigadors catalans, a partir d'anàlisis cromosòmiques de diversos països europeus, han deduït que la fibrosi quística es va originar fora del nostre continent, ara fa més de 50.000 anys.

L'estudi ha estat dirigit per Xavier Estivill, cap del Departament de Genètica Molecular de l'IRO (Institut de Recerca Oncològica) i del Servei de Genètica de l'Hospital Clínic. I ha estat realitzat per Núria Morral, de l'IRO, i Jaume Bertranpetit, catedràtic d'Antropologia a la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona.

L'estudi s'ha fet amb més de 3.000 persones de 15 països europeus. L'equip ha estudiat les dades corresponents a 1.738 cromosomes amb la mutació que produeix la malaltia.

La fibrosi quística és una malaltia hereditària, que a Europa afecta una persona de cada 2.000. És una afecció molt greu, consistent en una alteració de la proteïna que transporta clor i aigua a l'exterior de la cèl·lula. El gen que la provoca és recessiu, és a dir, que per produir la malaltia ha de ser present en forma doble en l'individu.

Per cada caràcter hereditari, cada individu

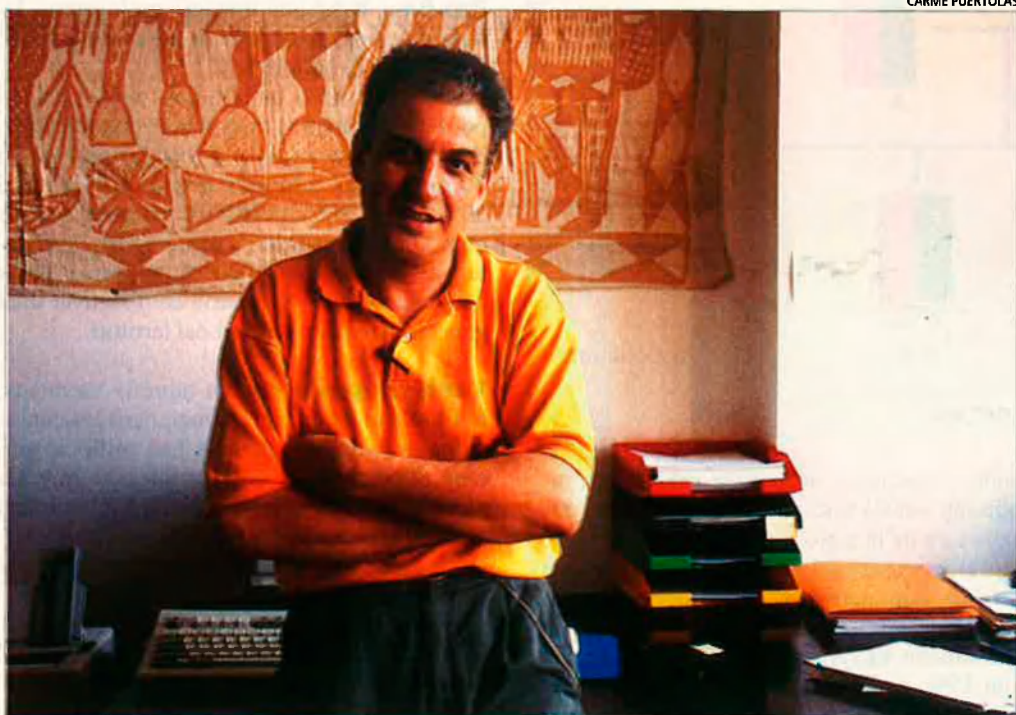
**Núria Morral, de l'Institut de Recerca Oncològica, i Xavier Estivill, cap del Departament de Genètica Molecular de l'IRO i del Servei de Genètica de l'Hospital Clínic de Barcelona. L'estudi, dirigit per Estivill, s'ha fet amb més de 3.000 persones de 15 països europeus.**

rep un gen del pare i un de la mare –hi ha caràcters que depenen de més d'un gen, però aquest no és el cas de la fibrosi quística–. Tal com expliquem en el requadre, els individus portadors, però sans –que no presenten cap símptoma de la malaltia–, tenen un gen anòmal. En canvi, els individus malalts tenen tots dos gens anòmals. Això vol dir que tant el pare com la mare en són portadors.

Els gens són fragments d'ADN, és a dir, de la substància present en el nucli de les cèl·lules i que transmet els caràcters hereditaris. Els gens anòmals tenen algun tipus de mutació –de canvi respecte a la seqüència normal–. En el cas de la fibrosi quística sabem que les mutacions no són iguals en tots els malalts o portadors. Hi ha més de 400 mutacions diferents, que donen sempre el mateix resultat: una alteració que produeix la fibrosi quística.

Però hi ha una mutació que és la més freqüent. S'anomena Delta F508, i no apareix pas en el mateix percentatge a tot Europa. És més freqüent a Dinamarca, nord de França, Escòcia i Euskadi i menys representada a la regió mediterrània. Els investigadors han analitzat la freqüència de les mutacions i les característiques dels gens defectuosos. A partir de càlculs complexos, però que ja resulten usuals en estudis evolutius i de genètica, han arribat a la conclusió que la mutació més fre-

# ia amb 50.000 anys d'edat



CARME PUÉRTOLAS

qüent es produí fora d'Europa deu fer, com a mínim, 50.000 anys.

**Origen extraeuropeu.** L'origen extraeuropeu ha estat deduït a partir de les diferències i semblances entre individus de països diferents. Les anàlisis genètiques permeten d'establir les migracions i els creuaments entre poblacions. Les característiques genètiques de les poblacions mostren si s'han mantingut aïllades o si s'han barrejat amb algunes altres i ajuden a seguir el rastre de la història dels pobles, en molts casos en correlació amb l'origen i expansió de les llengües. Mostren, per exemple, que els bascos tenen unes característiques genètiques pròpies, diferenciades de la resta d'europaus. I això concorda amb el fet que la seva llengua no tingui cap relació amb les llengües indoeuropees.

Les anàlisis cromosòmiques mostren que els malalts de fibrosi quística de diversos països es troben genèticament més a prop entre ells que no pas amb la resta d'individus del mateix país. Es a dir, que un malalt de fibrosi quística irlandès es troba genèticament més a prop d'un malalt de fibrosi quística francès que no pas d'un irlandès sa.

Això permet de deduir que els malalts i portadors de fibrosi quística tenen un origen comú i que se situa fora d'Europa. Quant al temps que fa que sorgí el gen defectuós, els

**Jaume Bertranpetit, catedràtic d'Antropologia a la Facultat de Biologia de la Universitat de Barcelona, qui també ha treballat en l'equip de Xavier Estivill. L'origen extraeuropeu del gen ha estat deduït a partir de les diferències i semblances entre individus de països diferents.**

càlculs tenen en compte el ritme normal i el temps necessari perquè es produeixin les mutacions. Amb això s'ha pogut determinar que el gen va aparèixer fa un mínim de 50.000 anys.

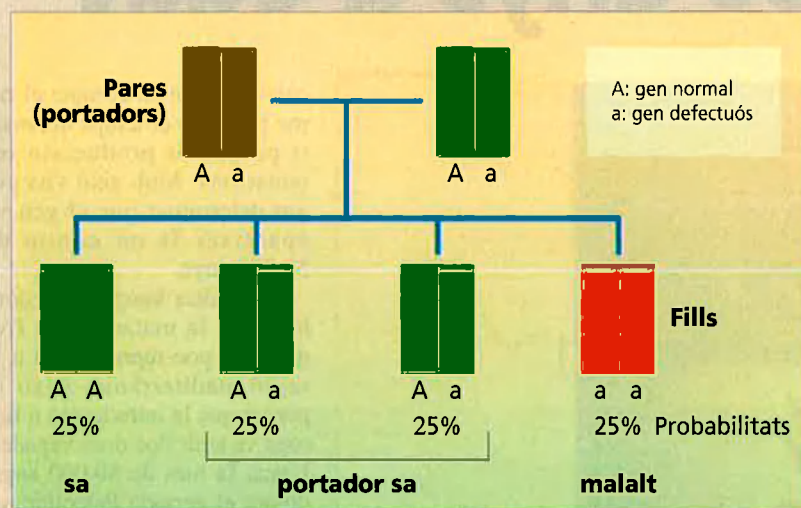
D'una altra banda, i tal com hem dit, la mutació més freqüent és poc representada a la regió mediterrània. Això fa pensar que la introducció a Europa va tenir lloc dues vegades. L'una, fa més de 50.000 anys, durant el període Paleolític, es va estendre a la totalitat del territori europeu. La segona, durant el Neolític, fa uns 10.000 anys, amb difusió cap al centre i nord d'Europa. Aquests resultats constitueixen el primer estudi sobre l'expansió en el temps i en l'espai d'un gen responsable d'una malaltia genètica.

**Avantatge evolutiu.** L'antiguitat de la mutació és un cas atípic en les malalties hereditàries. En condicions normals, una anomalia que provoca una malaltia mortal ha de desaparèixer en uns 2.000 anys. Si el gen ha prevalgut durant més de 50.000 anys, això indica que els individus portadors sans han de tenir algun avantatge respecte als no portadors.

De moment, no se sap quin seria aquest avantatge, però hom pensa que podria consistir en una major resistència a les infeccions intestinals durant el període neonatal. En els individus malalts, les cèl·lules de l'aparell respiratori i del pàncrees secreten molta sal i molt poca aigua. En els individus sans, la secreció d'aigua és la correcta. El doctor Estivill creu que en els individus portadors la secreció d'aigua podria ser d'un terme mig. Això faria que, en casos de diarrea neonatal, en què l'afectat expulsa molta aigua i, per tant, es pot morir de deshidratació, els portadors, amb menys expulsió de líquid, puguin arribar a sobreviure.

Avui, als països desenvolupats, aquestes diarrees no solen causar maldecaps. Però, quan les condicions higièniques i sanitàries eren molt pitjors, les diarrees neonatals eren freqüentíssimes. Aquesta hipòtesi explicaria la supervivència dels individus portadors, do-

## Probabilitats i malaltia



La fibrosi quística és una malaltia hereditària provocada per un gen recessiu. Això significa que un individu només serà malalt si té dos gens defectuosos, un de procedent del pare i un de la mare.

Com veiem en el gràfic, dos portadors tenen un 25% de probabilitats de tenir un fill malalt de fibrosi quística. Anomenem A el gen normal i a, el gen defectuós. La combinació dels gens del pare i de la mare pot donar, en un 25% de casos, un individu totalment sa (AA); en un 50%, individus sans, però portadors (Aa); i en un 25%, un individu malalt (aa). Això són, simplement, probabilitats i no significa pas que dos portadors tinguin, forçosament un 25% de fills sans i un 25% de fills malalts.

Com que el portador no presenta cap símptoma, es dona el cas que el 90% dels pares de nens amb fibrosi quística no saben que eren portadors del gen. Si una persona té antecedents familiars de fibrosi quística, pot sotmetre's a unes proves per saber si és portador o no. També es poden fer anàlisis per saber si el fetus desenvoluparà la malaltia o no. El resultat permet de decidir als pares si volen interrompre l'embaràs o no.

Els estudis genètics permetran, en un futur pròxim, d'estudiar els embrions obtinguts per fertilització in vitro i saber si desenvoluparan la malaltia o no. És el que s'anomena diagnòstic de pre-implantació. D'aquesta forma, es podrà decidir d'implantar només els embrions sans.

A l'estat espanyol funciona una Federació d'Associacions de Fibrosi Quística que dona suport a familiars i pacients i que atén qualssevol consultes. Té seu al País Valencià: Lladro i Mallf, 10, baixos, 46007-València. Tel. 380 22 44, fax 380 27 95. Al Principat és al Pg de la Vall d'Hebron, 208, 1r 2a, 08035-Barcelona. Tel. i fax, 427 22 28. A les Illes, al carrer Dragonera, 14, 2n H, 07014-Palma. Tel: 45 79 46. **X. D.**

tats de major resistència a la deshidratació. En tot cas, establir quin és realment l'avantatge dels portadors seria un pas endavant en la comprensió de la malaltia i dels efectes de la mutació.

Una altra aplicació d'aquests estudis és la possibilitat d'establir les mutacions més freqüents a cada territori. Avui, es pot detectar, a la naixença o fins i tot durant l'embaràs, si un individu tindrà la malaltia o si és portador del gen. Però aquestes proves han de ser específiques per a cada mutació. Com ja hem

dit, n'hi ha més de 400 de diferents. Això vol dir que un individu portador pot respondre positivament a una de les 400 proves i escaig, però negativament a qualsevol de les altres.

En poblacions més homogènies, com ara el País Basc, hi ha una mutació molt estesa. En aquests casos, el test que detecta una mutació concreta ja és suficient.

Però en territoris amb moltes migracions, hi pot haver individus amb mutacions diferents. Prenent tota la península ibèrica, anàlisis de 50 mutacions diferents només cobririen el 80% dels malalts i portadors. Per això, establir quin tipus de mutació és més freqüent, a Catalunya o a Galícia –o fins i tot a diverses àrees d'un mateix país– permetria de dissenyar tests genètics adequats al perfil del territori.

**Teràpia genètica.** En aquests moments, la fibrosi quística no té remei, però les condicions de vida dels malalts han millorat gràcies al tractament dels problemes que els afecten. El trastorn es manifesta habitualment amb obstrucció intestinal, diarrees, malnutrició, accessos de tos i processos infecciosos de les vies respiratòries.

El tractament actual consisteix a administrar antibiòtics per combatre les infeccions respiratòries, fàrmacs per fluidificar les secrecions bronquials i enzims digestius que substitueixen els del pàncrees.

Però aquest tractament pal·liatiu no elimina pas la malaltia i, tret de casos benignes, que són excepcionals, la vida mitjana de l'individu que en pateix, tot i haver-se allargat aquests darrers anys, encara és baixa.

Una clara esperança està en la teràpia genètica. Es tractaria de substituir, en les cèl·lules afectades, el gen defectuós per un gen normal. Si bé totes les cèl·lules del malalt presenten el defecte genètic, només cal actuar sobre les cèl·lules de l'aparell respiratori o del pàncrees, que són les que tenen un funcionament alterat.

Fins ara s'han efectuat experiències amb ratolins i amb primats i els resultats han estat positius. Als Estats Units i a la Gran Bretanya han començat les proves amb humans. Tot i que els resultats inicials són bons, el procés és lent. Resulta improbable que es pugui aplicar la teràpia abans de cinc anys, però no pas de forma generalitzada.

De moment, hom estudia la substitució del gen defectuós en l'aparell respiratori. Però, en un futur, es podria fer una substitució del gen defectuós en un estadi precoç –per exemple, en el mateix embrió o en el fetus–. Per això, sembla que a partir del segle vinent els malalts de fibrosi quística tindran un remei a l'abast gràcies als progressos de la genètica. **Xavier Duran**