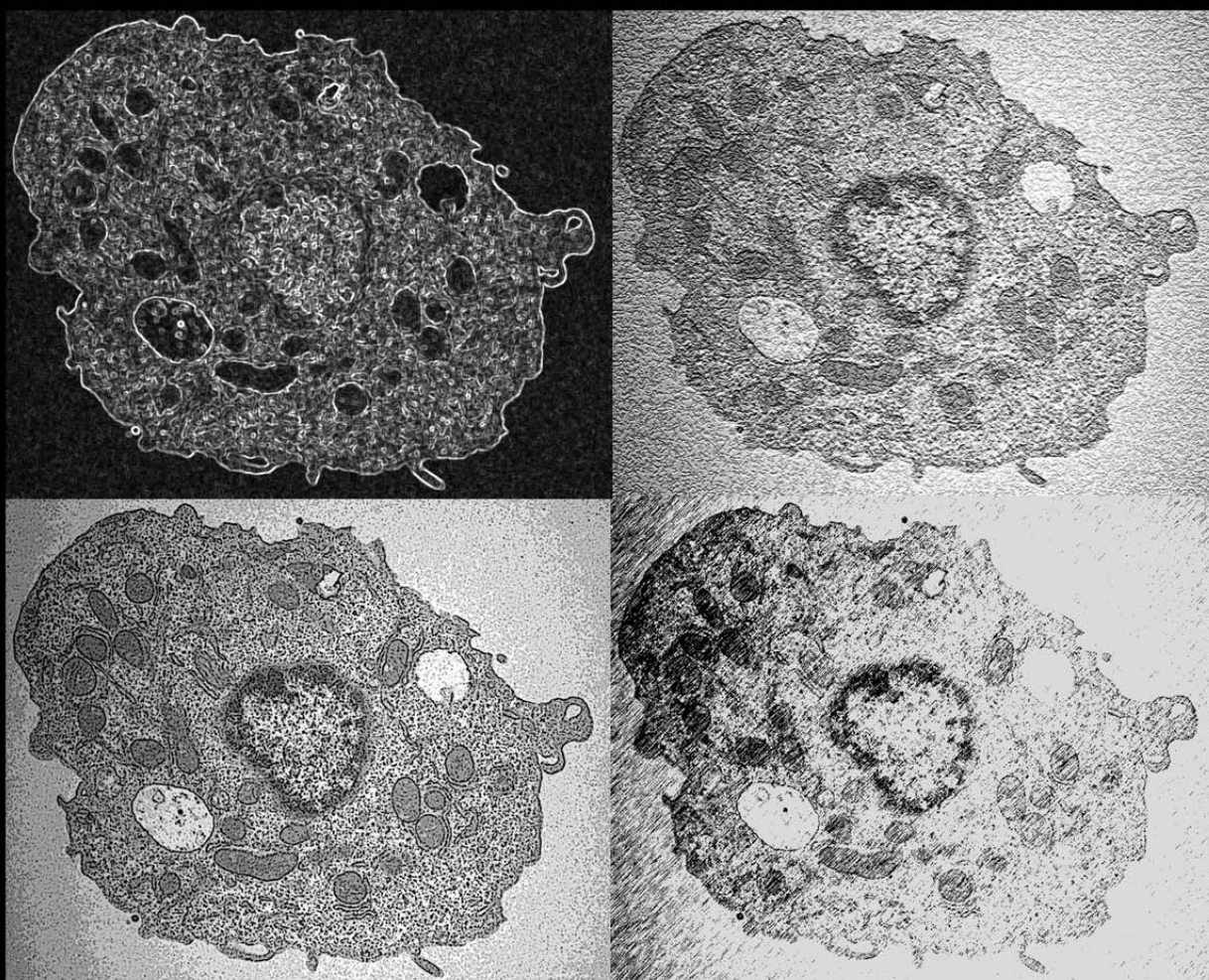


# Caracterització de mutacions causants de la malaltia de Gaucher. Aproximació a una teràpia gènica.



Anna Diaz Font  
2006

*Conclusions*



---

## CONCLUSIONS

- ✓ S'ha caracteritzat un nou al·lel complex, amb el lloc d'entrecreuament situat entre el final de l'intró 2 i l'inici de l'exó 3 del gen *GBA* i el lloc homòleg del seu pseudogèn, acotant el punt d'entrecreuament a una regió de només 18 nucleòtids. Aquest al·lel és l'al·lel complex amb la recombinació més a 5' descrit fins el moment.
- ✓ En analitzar els diferents mecanismes que generen l'al·lel RecNcil s'ha pogut trobar que els al·lels Rec es generen per mecanismes de conversió gènica o d'entrecreuament desigual entre el gen *GBA* i el pseudogèn *GBAP*, essent més freqüent la conversió gènica.
- ✓ En el cas que l'al·lel complex es generi per entrecreuament desigual es pot formar un gen de fusió entre el gen i el pseudogèn (deleció del gen) o una duplicació gènica.
- ✓ S'han pogut acotar els llocs on s'han donat els entrecreuaments. En alguns casos s'ha produït entre el gen *GBA* i el *GBAP*. En altres casos s'ha produït entre el gen *MTX* i *MTXP*, no afectant al gen *GBA*.
- ✓ El fet de trobar la duplicació gènica en individus sans suggereix que aquest reordenament no és la causa de la malaltia, i que la incorporació dels tres canvis en l'al·lel RecNcil és independent a aquest reordenament i la causa de la patologia.
- ✓ S'ha identificat la mutació p.Q340X en el domini de la Saposina D del gen de la *PSAP* en un pacient de la malaltia de Gaucher. Aquesta mutació provoca la degradació completa del mRNA per NMD. Juntament amb la mutació p.C382G, descrita prèviament en el domini de la saposina C, és la causa de la malaltia en el pacient.
- ✓ S'han utilitzat els quimeroplasts per intentar corregir la mutació L444P en fibroblasts de pacients homozigots per a la mutació. No hem aconseguit corregir aquesta mutació, possiblement per limitacions de la tècnica.

- ✓ S'han utilitzat siRNAs per a inhibir el gen GCS i evitar així l'acúmulo de glucosilceramida. Hem aconseguit una inhibició parcial d'aquest gen amb dos dels quatre siRNAs dissenyats, comprovant-ho a nivell de RNA, d'activitat enzimàtica i de síntesi del producte. També hem aconseguit inhibir-lo amb shRNAs. Tant els siRNAs com els shRNAs són capaços d'inhibir parcialment el gen *Ugcg* en cèl·lules de ratolí. Aquestes dades suggereixen que aquesta estratègia pot ser una bona eina per a desenvolupar una possible teràpia gènica per a la malaltia de Gaucher.