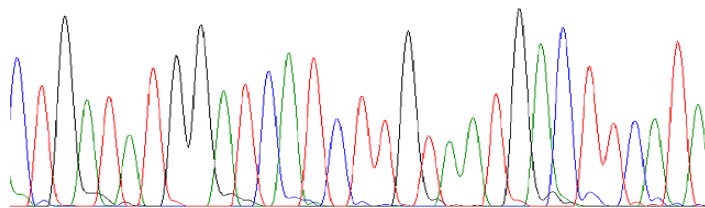


**IDENTIFICACIÓ DELS FACTORS GENÈTICS QUE  
DETERMINEN LA VARIABILITAT DELS NIVELLS  
DE FVII A LA POBLACIÓ ESPANYOLA**

**Resultats del Projecte GAIT**



**MARIA SABATER LLEAL**  
2006

**Tesi Doctoral**  
**Departament de Genètica**  
**Universitat de Barcelona**

## **CONCLUSIONS**



- 1) La variabilitat dels nivells de FVII és un fenotip complex determinat majoritàriament (53%) per l'efecte dels gens.
- 2) El gen estructural del FVII és el *locus* majoritari que determina la variabilitat dels nivells de FVII plasmàtics.
- 3) El gen *F7* conté 49 posicions polimòrfiques en la població espanyola, majoritàriament localitzades en la zona no codificant.
- 4) La seqüència codificant del gen *F7* ha estat altament conservada durant el llinatge dels primats. Aquest alt nivell de conservació sembla raonablement imposada per la selecció natural degut a la important funció de la proteïna, essencial per la iniciació de la cascada de la coagulació.
- 5) L'estudi del desequilibri de lligament entre les variants polimòrfiques analitzades mostra 37 haplotips diferents que es distribueixen en tres grups clarament diferenciats. L'estudi d'associació amb el fenotip mostra un dels grups clarament associat a nivells baixos de FVII en la població, i un dels grups clarament associat a nivells alts. El tercer haplogrup conté els haplotips associats a nivells mitjans de FVII.
- 6) Existeix un excés de polimorfismes de freqüències intermèdies en la mostra GAIT, fet que és indicador de l'efecte d'una selecció equilibradora deguda molt probablement a un avantatge dels heterozigots.
- 7) Els al·lels que defineixen els haplogrups relacionats amb nivells alts i amb nivells baixos de FVII coincideixen amb els polimorfismes considerats funcionals en l'anàlisi estadística realitzada a partir del total de les variants al·lèliques de la mostra (*bayesian quantitative trait nucleotide analysis*).
- 8) Les variants al·lèliques -323ins10 i -122C redueixen significativament els nivells d'expressió del promotor, i per tant són responsables dels baixos nivells de FVII expressats en l'haplotip que les conté. La variant al·lèlica -2989A augmenta significativament els nivells d'expressió del promotor. No obstant, el seu efecte en la població espanyola queda eclipsat per les variants al·lèliques -323ins10 i -122C, amb les quals presenta un desequilibri de lligament pràcticament total. La variant al·lèlica

-402A augmenta significativament els nivells d'expressió i és responsable dels nivells elevats de FVII expressats en l'haplotip que la conté. Aquests resultats podrien ser importants per a la determinació de nous factors genètics de risc cardiovascular.

9) El resultat de l'associació entre els polimorfismes del *F7* i els nivells de FVII es confirma en un estudi de pacients amb trombosis venosa. No obstant, no s'ha pogut observar una associació significativa en l'estudi cas-control realitzat entre aquests polimorfismes i el risc de trombosi venosa.

10) La deficiència de FVII, tot i estar causada per mutacions rares amb un efecte molt fort sobre l'expressió de la proteïna funcional, presenta una expressivitat molt variable que és producte de la combinació d'efectes menors dels polimorfismes comuns en la població general amb els factors ambientals. Per tant, en funció dels resultats obtinguts en aquest treball, la deficiència de FVII ha de ser considerada una malaltia complexa.

11) El disseny, l'estratègia i la metodologia utilitzades són un bon exemple de com localitzar i identificar QTLs implicats en caràcters complexos. Els dos polimorfismes independents directament responsables de la variació dels nivells de FVII obtinguts en aquest treball, no haurien pogut ser detectats amb l'anàlisi d'haplotips.