

Sr Rector, autoritats acadèmiques, Sres i Srs,

És un plaer dirigir-me a vostès amb motiu dels Premis Claustre de Doctors. Els agraciats en aquesta desena edició sentim una gran satisfacció pel reconeixement a la nostra tasca investigadora en les diferents especialitats. Aquest Premi culmina la nostra trajectòria acadèmica, permet difondre els nostres treballs de doctorat i a més és un important estímul per continuar les nostres línies d'investigació. Així doncs, en nom dels premiats, el nostre sincer agraïment al Claustre de Doctors.

Personalment, avui és un dia emotiu perquè torno a aquesta casa on vaig fer els estudis de Biologia, que posteriorment em van portar al camp de la Genètica i al doctorat.

La meva tesi PATOLOGÍA MOLECULAR DEL GEN CFTR: FIBROSI QUÍSTICA I FENOTIPS RELACIONATS s'enmarca en un terreny molt especialitzat pel que procuraré fer una descripció entenedora.

L'eix del treball és la fibrosi quística, una malaltia genètica greu que afecta diferents òrgans i que ve determinada per mutacions al gen *CFTR*.

El pacient hereda una mutació de cada progenitor, el que es conéix com un patró d'herència autosòmic recessiu.

La proteïna CFTR és un canal de clorur que s'expressa a les cèl·lules epitelials i és indispensable per la fluïdesa de les secrecions.

L'esperança de vida dels pacients, tot i haver-se duplicat, no va més enllà dels 40 anys.

La intensa recerca desenvolupada a l'entorn de la fibrosi quística està clarament condicionada per aquesta gravetat i per la seva freqüència a les poblacions d'origen caucàsic, on es diagnostica 1 afectat per cada 2.500 – 5.000 nadons vius.

La tesi planteja, sobre l'eix vertebral de la fibrosi quística, tres objectius:

En primer lloc, l'interès per conèixer l'espectre mutacional de la malaltia a la població espanyola.

D'acord amb els estudis preliminars, hem observat una alta heterogeneïtat amb més de 200 mutacions identificades. Una heterogeneïtat molecular que respon a la nostra situació geogràfica a la conca mediterrània. Donç cal tenir en compte que el Mediterrani ha estat per l'home una via permanent de conquesta i comerç, circumstància que ha promogut aquesta alta heterogeneïtat als països del Sur d'Europa.

D'altra banda, l'estudi evidencia una distribució desigual de les mutacions, reflectint que la influència rebuda no és la mateixa a tot arreu.

En conseqüència, l'espectre mutacional que presenta una població està condicionat pel seu origen ètnic i pel grau d'aïllament que ha mantingut.

El segon objectiu va ser determinar la correlació existent entre el genotip del pacient, és a dir les mutacions que presenta i les manifestacions clíniques o fenotip.

Aquests tipus de treball ens han permès definir si la mutació sota estudi és una mutació greu o moderada i fer una estimació predictiva de l'evolució que tindrà el pacient.

Així mateix, els estudis de correlació genotip-fenotip han evidenciat discrepàncies inter i intrafamiliars indicant que l'expressió de *CFTR* està també regulada per altres gens.

Per últim, vam analitzar si el gen *CFTR* juga un paper en altres patologies de l'adult que presenten una clínica comuna amb fibrosi quística.

Aquests estudis van evidenciar un espectre mutacional diferent al de pacients amb fibrosi quística. Majoritàriament es van identificar mutacions moderades que, si es troben als dos gens determinen el desenvolupament tardà de la malaltia quan els pacients són ja adolescents o adults.

A la resta de pacients, un percentatge elevat presentaven una única mutació suggerint que *CFTR*, tot i no ser el factor determinant, és un factor de susceptibilitat per aquestes patologies que requereixen ser analitzades en un context multifactorial.

Sobre aquestes bases s'han obert línies d'investigació dirigides a definir els diferents mecanismes que afecten la proteïna, identificar els gens que regulen *CFTR* i desenvolupar nous tractaments per recuperar la funció del canal.

A més, aquesta estratègia ha estat un model aplicat a moltes altres malalties genètiques hereditàries i ha contribuït a l'interès creixent dels investigadors per esbrinar els mecanismes moleculars i cel·lulars que conduiran al desenvolupament de teràpies definitives, en un moment clarament òptim pel progrés continu en el camp de la Genòmica i la Proteòmica.

Avui hem estat convocats per celebrar el nomenament del Doctor Onoris Causa, però també és un dia de satisfacció per tots els doctors aquí reunits que han aconseguit tancar aquesta etapa d'aprenentatge. Una etapa més, perquè afortunadament sempre tenim més preguntes que respostes i molt per aprendre.

No voldria acabar sense recordar que abans de la presentació d'una tesi hi ha molta feina del doctorant, però també el risc que assumeix el director, les discussions amb els companys, el suport de les famílies afectades i com no, l'ajut de familiars i amics. A tots ells els vam dedicar unes lletres en el seu moment. A títol personal, només em resta agrair sincerament a la Comissió el Premi del Claustre i dedicar aquest màxim reconeixement acadèmic als meus pares.

Moltes gràcies per la seva atenció.

Dra. Teresa Casals