

En el moment que ens vam plantejar aquest treball (1998), el col.lagen tot just s'havia identificat com a lligand fisiològic dels receptors domini discoidina (DDRs): receptor domini discoidina 1 (DDR1) i receptor domini discoidina 2 (DDR2). Malgrat la funció dels DDrs era desconeguda, s'havia proposat la seva implicació en interaccions cèl.lula-cèl.lula i en vies de transducció del senyal d'adhesió i migració cel.lular, donada la presència de la regió extracel.lular homòloga a la proteïna discoidina 1 de *Dictyostelium discoideum*.

En humans, el gen *DDR1* es localitza al cromosoma 6p21, regió candidata a contenir un o més gens de susceptibilitat per l'esquizofrènia. Malgrat la funció del DDR1 era i és encara desconeguda, l'estructura gènica i el seu patró d'expressió han estat parcialment caracteritzats en models animal i humà. En múrids, *Ddr1* (el gen homòleg a *DDR1*) presenta un patró d'expressió característica en sistema nerviós central (SNC). Durant els estadis embrionaris, *Ddr1* es detecta en zones proliferatives i, durant els estadis adults, la seva expressió es localitza en subpoblacions glials, substància blanca i zones de neurogènesi secundària. D'altra banda, hi havia precedents que apuntaven al col.lagen com a modulador de la proliferació de les cèl.lules neuroepitelials en rata. Era lògic pensar, doncs, que DDR1 podria tenir un paper rellevant durant el desenvolupament del SNC.

S'han formulat diverses hipòtesis sobre què desencadena l'aparició de l'esquizofrènia. Durant l'última dècada, la hipòtesi del neurodesenvolupament ha estat la més àmpliament recolzada. Aquesta sosté que la malaltia s'origina per alteracions durant la neurogènesi i gliogènesi en les etapes de desenvolupament perinatal. I és al final de l'adolescència quan apareixen els símptomes clínics de la malaltia. Aquesta hipòtesi encaixa bé el supòsit que l'esquizofrènia és una malaltia complexa, resultat de la combinació de factors genètics i factors ambientals. Dins del marc d'aquesta hipòtesi, ens vam plantejar estudiar el *DDR1* com a gen candidat en l'esquizofrènia. Era necessari, doncs, caracteritzar en detall la seva expressió durant el neurodesenvolupament i en el cervell adult. Així com identificar les variants genètiques en el *DDR1* humà.

Ja iniciat aquest projecte, per motius personals, la doctoranda va desplaçar-se als Estats Units a principis del 2000 i va unir-se al grup de la Dra. Tina Tian a l'empresa ACLARA BioSciences Inc. (Mountain View, CA, EUA), dedicant-se al desenvolupament de nous mètodes de genotipatge. En aquell moment es va establir una col.laboració entre el grup de la Dra. Elisabet Vilella i ACLARA BioSciences Inc. que havia de proporcionar les eines i possibilitats metodològiques per a desenvolupar aquest projecte de tesi.

L'estudi de l'expressió de DDR1 durant el neurodesenvolupament i en cervell adult (en ratolins i humans) és treball de tesi de dos altres membres del grup de la Dra. Elisabet Vilella. La present tesi doctoral se centra en l'estudi de variants genètiques

en el gen *DDR1* en una mostra de malalts d'esquizofrènia i individus controls i en el desenvolupament d'un nou mètode d'anàlisi de polimorfismes.