

## Hipòtesi

Tenint en compte els següents antecedents:

1. Que per anàlisi de lligament s'ha trobat que la regió 6p21 podria tenir un o uns gen/s de susceptibilitat per l'esquizofrènia.
2. Que el gen *DDR1*, que es localitza a 6p21, codifica per un receptor tirosina quinasa que s'expressa de forma important en el cervell durant el neurodesenvolupament en cèl.lules glials de la substància blanca.
3. Que recentment s'està observant que a part de les neurones, les cèl.lules de la substància blanca, principalment oligodendròcits, podrien estar involucrats en l'esquizofrènia.
4. Que l'esquizofrènia es considera una malaltia d'origen en el neurodesenvolupament malgrat que les manifestacions clíniques apareixen a partir de l'adolescència.

Ens plantegem la següent hipòtesi:

El gen *DDR1* està implicat en el neurodesenvolupament i, en particular, en el funcionament de l'oligodendroglija i el procés de mielinització. La presència de variants genètiques que alteren la seva expressió i/o funció afecta l'estructuració i funcionament del SNC i, per tant, confereixen susceptibilitat a l'aparició de l'esquizofrènia.

El nostre grup ha proposat l'estudi de *DDR1* com a gen candidat de susceptibilitat per l'esquizofrènia dins del marc de la hipòtesi de la disfuncionalitat de l'oligodendroglija i del procés de mielinització. En primer lloc, ens hem proposat identificar variants en el gen *DDR1* i estudiar la seva possible associació amb la malaltia mitjançant un estudi de casos i controls. En segon lloc, ens hem proposat estudiar la seva expressió durant el neurodesenvolupament i en cervell adult (en ratolins i humans). Aquest segon estudi és treball de tesi de les doctorandes Neus Franco i Bàrbara Roig del grup de la Dra. Elisabet Vilella.

## Objectius

La present tesi doctoral té com a objectiu general l'estudi de variants genètiques en el gen *DDR1* en una mostra de malalts d'esquizofrènia i individus controls i estudiar la seva possible implicació en l'esquizofrènia. Els objectius concrets de l'estudi són:

- Objectiu 1. Identificar variants genètiques relativament freqüents (>10%) en els exons i regions flanquejants del gen *DDR1* en una mostra de malalts d'esquizofrènia mitjançant la tècnica de seqüenciació en *pools* (barreges de mostres) de DNA.

Objectiu 2. Valorar si un grup de polimorfismes identificats en el gen *DDR1* estan associats a l'esquizofrènia en una mostra de població espanyola. Estudi d'associació cas-control per comparació de freqüències haplotípiques.

Objectiu 3. Investigar la possible estratificació genètica en la mostra poblacional estudiada.

Objectiu 4. Desenvolupar un nou mètode per l'anàlisi simultània de polimorfismes d'un únic nucleòtid o SNPs fent ús de la tecnologia dels *eTag reporter* d'ACLARA BioSciences Inc.