

BM-6

ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS DE NUCLEOTIDO SIMPLE EN EL FNT α (-308 Y -238) Y FNTR2 (M196R) CON NIVELES DE EXPRESIÓN Y ACTIVIDAD CLÍNICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y OSTEOARTRITIS

Oregón-Romero Edith, Vázquez-Del Mercado Mónica, Navarro-Hernández Rosa Elena, Torres-Carrillo Norma María, Torres-Carrillo Nora Magdalena, Muñoz-Valle José Francisco. Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo Esquelético, CUCS, Universidad de Guadalajara. Sierra Mojada 950, Edificio P, planta baja. Col. Independencia, Guadalajara, Jal., México. e-mail: biologiamolecular@hotmail.com. Proyecto realizado con apoyo del CONACyT proyecto 45703-M otorgado a JFMV.

Palabras clave: Polimorfismo, artritis reumatoide, osteoartritis.

Introducción: El factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) es clave en la patogénesis de artritis reumatoide (AR) y osteoartritis (OA).¹ En las posiciones -308 y -238 del gen FNT α sucede una substitución de guanina (G) por adenina (A). Ambos polimorfismos se han asociado con un aumento en la expresión del gen.² FNT α actúa a través de receptores: FNTR1 y FNTR2. La substitución de timina por guanina en el codón 196 del *FNTR2* favorece el cambio de metionina (M) por arginina (R) lo que puede provocar: 1) corte proteolítico y solubilización del receptor FNTR2 (sFNTR2); 2) falla en apoptosis inducida por FNT α y señalización deficiente por factor nuclear κ B (NF κ B).³

Objetivos: Identificar la frecuencia de los polimorfismos FNT α -308 y -238; M196R en el *FNTR2*, en AR y OA, asociarlo con los niveles de FNT α y sFNTR2, y con las manifestaciones clínicas.

Metodología: Estudio transversal, analítico. 50 pacientes con AR, 50 con OA de rodilla. Grupo control, 120 individuos clínicamente sanos (CCS). Los polimorfismos fueron identificados mediante PCR-RFLP y se utilizaron las enzimas *NaeI*, *MspI* y *NlaIII*. Para corroborar los genotipos se secuenciaron muestras representativas. Los niveles de sFNT α y sFNTR2 fueron cuantificados mediante ELISA. Análisis estadístico realizado con EpiInfo 2000 y SPSS V. 10.0.

Resultados y discusión: Mediante los reactantes de fase aguda, factor reumatoide y los índices de actividad (Spanish-AIMS, Spanish HAQ-DI y DAS28, para AR; WOMAC y Lequesne, para OA) corroboramos que nuestros pacientes se encontraran con actividad de la enfermedad y/o discapacidad. En los pacientes con AR, encontramos incremento en los niveles de sFNT α respecto a OA y CCS ($p < 0.001$), así mismo existe diferencia en las concentraciones de esta citocina entre OA y CCS ($p < 0.001$). Observamos correlación positiva entre los niveles de sFNT α y factor reumatoide, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y el índice Spanish HAQ-DI. Nuestra población se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg para los

polimorfismos FNT α -308, -238 y M196R. En AR, los genotipos para FNT α -308 fueron: 82 % (G/G), 18 % (G/A) y 0 % (A/A) vs. CCS: 93 % (G/G), 7 % (G/A) y 0 % (A/A) ($p = 0.0396$; RM=2.93). La frecuencia del alelo G en AR y CCS fue 91 y 97 %; mientras que para alelo A: 9 y 35 respectivamente ($p = 0.0456$; RM=2.73). En el polimorfismo del FNT α -238, no se encontraron diferencias en las frecuencias genotípicas y alélicas. En ambos polimorfismos, en los pacientes con AR el genotipo G/G fue asociado con niveles incrementados de sFNT α ($p < 0.05$ vs. G/A). Los CCS portadores del genotipo G/A mostraron niveles elevados de sFNT α respecto a los portadores de G/G. Para el polimorfismo M196R del FNTR2, la frecuencia del genotipo M/M fue 74 %, 80 % y 64 % (AR, OA y CCS). Para el genotipo M/R: 26 %, 20 % y 29 % (AR, OA y CCS). El genotipo R/R solamente fue observado en CCS (7 %). En OA el alelo M mostró diferencia ($p = 0.0137$, RM=2.43). El grupo de AR presentó niveles más altos de sFNTR2 ($p = 0.001$ vs. OA y CCS) además, en OA también observamos niveles significativos ($p = 0.023$ vs. CCS).

Conclusiones: FNT α podría ser un buen marcador biológico en AR. Nuestros hallazgos sugieren asociación del polimorfismo FNT α -308 con AR mientras que alelo M en el polimorfismo M196R en el *FNTR2* con OA de rodilla. Además, los pacientes con AR muestran niveles altos de sFNT α y sFNTR2 independientemente del genotipo presente. OA también presenta niveles altos de sFNTR2.

REFERENCIAS

1. Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 1916-1926.
2. Cvetkovic JT, et al. Susceptibility for and clinical manifestations of rheumatoid arthritis are associated with polymorphisms of the TNF-alpha, IL-1beta, and IL-1Ra genes. *J Rheumatol* 2002; 29: 212-9.
3. Till A, et al. The Met-196→Arg variation of human tumor necrosis receptor 2 (TNFR2) affects TNF- α -induced apoptosis by impaired NF- κ B signaling and target gene expression. *J Biol Chem* 2005; 280:5994-6004.