

## BM-6

**ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS DE NUCLEOTIDO SIMPLE EN EL FNT $\alpha$  (-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 $\alpha$ ) es clave en la patogénesis de artritis reumatoide (AR) y osteoartritis (OA).<sup>1</sup> En las posiciones -308 y -238 del gen FNT $\alpha$  sucede una substitución de guanina (G) por adenina (A). Ambos polimorfismos se han asociado con un aumento en la expresión del gen.<sup>2</sup> FNT $\alpha$  actúa a través de receptores: FNTR1 y FNTR2. La sustitución 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 $\alpha$  y señalización deficiente por factor nuclear κB (NFκB).<sup>3</sup>

**Objetivos:** Identificar la frecuencia de los polimorfismos FNT $\alpha$ -308 y -238; M196R en el FNTR2, en AR y OA, asociarlo con los niveles de FNT $\alpha$  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 *NcoI*, *MspI* y *NlaIII*. Para corroborar los genotipos se secuenciaron muestras representativas. Los niveles de sFNT $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$ -308, -238 y M196R. En AR, los genotipos para FNT $\alpha$ -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 $\alpha$ -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 $\alpha$  ( $p<0.05$  vs. G/A). Los CCS portadores del genotipo G/A mostraron niveles elevados de sFNT $\alpha$  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 $\alpha$  podría ser un buen marcador biológico en AR. Nuestros hallazgos sugieren asociación del polimorfismo FNT $\alpha$ -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 $\alpha$  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-κB signaling and target gene expression. *J Biol Chem* 2005; 280:5994-6004.

