

BM-5

NIVELES DE EXPRESIÓN Y POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIDO SIMPLE G1238C DE VCAM-1 Y G721A DE ICAM-1 EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Navarro-Hernández Rosa Elena,^{1,2} Oregón-Romero Edith,^{1,2} Torres-Carrillo Norma María,¹ Torres-Carrillo Nora Magdalena,¹ Vázquez-Del Mercado Mónica,¹ Amador-Amador Francisco Alonso,² Gómez-Quiroz Adolfo,² Muñoz-Valle José Francisco.^{1,2}

¹Instituto de Investigación en Reumatología y del Sistema Músculo-Esquelético, C. U. C. S., U de G. ²Departamento de Farmacobiología, C.U.C.E.I, U de G. e-mail: biologiamolecular@hotmail.com

Palabras clave: Artritis reumatoide, *E-selectina*, *SNP's*.

Introducción: La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria, autoinmune y crónico-degenerativa.¹ Se desarrolla en la articulación sinovial, en el curso clínico se presenta inflamación, degradación progresiva del cartílago articular y erosión del hueso subcondral.² En la etiología de AR, hay una interacción biológica entre múltiples genotipos y el medio ambiente.³ Un evento precoz en el mecanismo de daño articular en AR, es la extravasación de leucocitos al espacio intra-articular. Esta respuesta inflamatoria se favorece por la expresión de VCAM-1, e ICAM-1 en el endotelio vascular. La extravasación de leucocitos exagera la inflamación, y a *posteriori* favorece la formación del *pannus*, característica que define el desarrollo de AR. VCAM-1 e ICAM-1 son moléculas de adhesión, se expresan en endotelio vascular y participan activamente en la inmunopatogenia de AR, se unen a través de sus dominios Ig4 e Ig3, a los receptores VLA-4 y Mac-1, expresados en la membrana de los leucocitos. Se ha sugerido que las formas solubles de estas moléculas, tienen una función biológica importante en el mecanismo de inflamación. En los genes de *VCAM-1* e *ICAM-1* se han descrito las mutaciones, por transversión G₁₂₃₈→C y por transición G₇₂₁→A, que codifican un cambio de aminoácido: G₄₁₂A y R₂₄₁G, en los dominios Ig4 y Ig3, de la proteína, respectivamente (*Figura 1*); sin embargo, el efecto funcional de estos polimorfismos no se ha definido, por lo que se sugiere podrían influenciar la susceptibilidad para el desarrollo de AR.⁴

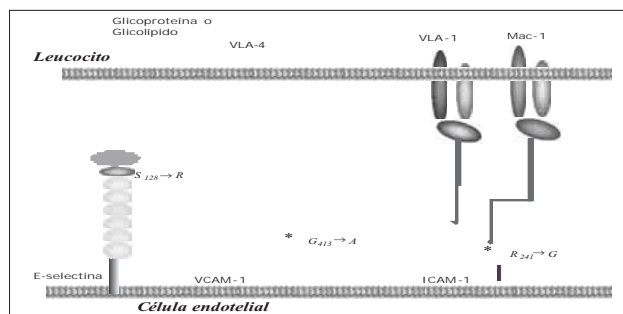


Figura 1. Sinápsis inmunológica entre moléculas de adhesión expresadas en el endotelio vascular y sus receptores en los leucocitos. Se representa la localización del cambio de aminoácido en la proteína correspondiente, y la interacción de éstas a nivel celular.

Objetivo: Asociar los niveles de expresión y los polimorfismos G₁₂₃₈→C de VCAM-1 y G₇₂₁→A de ICAM-1 en pacientes con AR.

Metodología: En un estudio de corte transversal y cumpliendo con las consideraciones éticas se incluyeron 60 controles clínicamente sanos (CCS) y 60 pacientes con AR clasificados de acuerdo a los criterios vigentes del ACR (1987). Todos los participantes se caracterizaron como mestizos mexicanos,⁵ a los que se les tomaron muestras sanguíneas para cuantificar sVCAM-1 y

sICAM-1 por ELISA, factor reumatoide (FR), proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, velocidad de sedimentación globular (VSG), plaquetas (PLT), leucocitos (WBC) y perfil de lípidos por métodos de rutina. Los genotipos se identificaron por PCR-RFLP's. El análisis estadístico se realizó con las pruebas: *t* Student, χ^2 exacta de Fisher, razón de momios (RM) e intervalo de confianza al 95 % (IC95 %, estimación de Mantel-Haenszel).

Resultados: Los niveles de sVCAM-1 y sICAM correlacionaron con los niveles de FR (0.402 y 0.445), VSG (0.423 y 0.249) y HDLc (-0.433 y -0.583); *p*<0.05. El grupo control se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg. Para el polimorfismo G₁₂₃₈→C de VCAM-1 identificamos 3 % y 2 % heterocigotos (G/C) en los grupos de AR y CCS, respectivamente; no se identificaron homocigotos polimórficos (CC). En el polimorfismo G₇₂₁→A de ICAM-1 los genotipos G/G, G/A y A/A se distribuyeron en 53 %, 42 % y 5 % para el grupo de AR y en los CCS las frecuencias fueron de 63 %, 33 % y 4 %, respectivamente. La frecuencia alélica con una RM=1.9 [IC 95 %: 1.02-3.65] y fracción etiológica (EF)=0.126 y el fenotipo recesivo (G/G vs G/A+A/A) con una RM=2.3 [IC 95 %: 1.11-5.04] y EF=0.273, fueron diferentes en el grupo de AR comparado con grupo CCS (*p*<0.05). Además, encontramos diferencias en la distribución de los polimorfismos en este estudio y las reportadas para italianos, estadounidenses y coreanos.

Conclusiones: La asociación de los niveles elevados de sVCAM-1 y sICAM-1 con los niveles de FR, VSG y HDLc sugiere que las formas solubles de estas moléculas juegan un papel importante en el mecanismo de inflamación, pudiendo ser marcadores de actividad clínica de la enfermedad. La transversión G₁₂₃₈→C de VCAM-1 se comporta como una mutación en nuestra población, debido a su baja frecuencia de presentación. La distribución del polimorfismo G₇₂₁→A de ICAM-1 con alta heterocigocidad en nuestro grupo es diferente en otras poblaciones, por lo que consideramos que estos hallazgos aportan un dato importante para el perfil genético en la población mestiza del occidente de México.

Agradecimientos: Este trabajo recibió apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT, México-Universidad de Guadalajara), con registro No. 45703-M JFMV.

REFERENCIAS

- Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003; 423: 356-361.
- Goronzy JJ, Weyand CM. Rheumatoid arthritis. *Immunol Rev* 2005; 204: 55-73.
- Rioux JD, Abbas AK. Paths to understanding the genetic basis of autoimmune disease. *Nature* 2005; 435: 584-589.
- Yamashita M, et al. Association study of endometriosis and ICAM-1 gene polymorphisms in a Japanese population. *J Soc Gynecol Invest* 2005; 12: 267-271.
- Gorodetzky C, et al. The genetic structure of Mexican Mestizos of different locations: tracking back their origins through MHC genes, blood group systems, and microsatellites. *Human Immunol* 2001; 62: 979-991.