

BM-4

DISTRIBUCIÓN DEL POLIMORFISMO G721A DE ICAM-1 Y NIVELES DE SÉRICOS DE HDLC Y REACTANTES DE FASE AGUDA EN PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS CON OSTEOARTRITIS

Navarro-Hernández RE,^{1,2} Vázquez-Del Mercado M,¹ Oregón-Romero E,^{1,2} Torres-Carrillo N,¹ Torres-Carrillo NM,¹ Amador-Amador FA² y Muñoz-Valle JF.^{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:rosa_elena_n@hotmail.com

Palabras clave: Osteoartritis, HDLc, moléculas de adhesión, SNP's.

Introducción: La osteoartritis (OA) es una enfermedad reumática que tiene como blanco anatómico las articulaciones móviles, caracterizada por una pérdida gradual del cartílago articular que dificulta la capacidad locomotora, se describe con alto grado de discapacidad y se presenta con frecuencia en población mayor a 50 años.¹ En la génesis de OA se ha establecido que existe un componente genético importante; en el contexto del proceso patogénico y el origen de OA. Estudios recientes reportan niveles incrementados de citocinas pro-inflamatorias en el fluido sinovial² a pesar de no ser clasificada como una enfermedad inflamatoria propiamente dicha. ICAM-1 (intercelular adhesión molecule 1) se expresa en las células del endotelio vascular sinovial que están involucradas en el desarrollo y progresión de la inflamación. El HDLc (high density lipoprotein cholesterol) aumenta el transporte reverso de colesterol, previos reportes proponen que la activación de esta vía metabólica participa en la prevención de la inflamación a nivel endotelial. En el gen de ICAM-1 se ha descrito la transición G721→A que codifica un cambio de aminoácido:² G241R; previamente se ha asociado el proceso inflamatorio y el polimorfismo G₂₄₁→A del gen de ICAM-1 con aterosclerosis, artritis reumatoide, entre otras enfermedades; sin embargo, el efecto funcional de este polimorfismo no se ha definido, por lo que se sugiere podría influenciar la susceptibilidad para el desarrollo de OA.

Objetivo: Investigar la relación entre el polimorfismo de ICAM-1 con los niveles de HDLc, y reactantes de fase aguda en la inflamación de OA.

Metodología: Cumpliendo con las consideraciones éticas, se realizó un estudio de casos y controles. Se obtuvo ADN genómico de 48 pacientes (OA de rodilla) clasificados de acuerdo a los criterios del ACR (1986) y 60 controles clínicamente sanos (CCS) no relacionados entre sí. Todos caracterizados como mestizos mexicanos, de acuerdo a la definición del Instituto Nacional de Antropología.³ El perfil de lípidos, el factor reumatoide (FR), velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (pCr) se determinaron por métodos convencionales. Los genotipos para el polimorfismo G₂₄₁→A del gen de ICAM-1 se identificaron por la técnica de PCR-RFLP's con la enzima *BsrGI* (INVITROGEN™). El análisis estadístico se realizó con las pruebas: t_{student} , correlación de Pearson, exacta de Fisher, OR (Mantel-Haenszel) con 95%IC y χ^2 ; se consideró significativa una $p < 0.05$.

Resultados: Encontramos una diferencia significativa en los niveles de HDLc, TG, VLDLc, ApoA, ApoB, IMC y PCR de los pacientes con OA comparados con los CCS ($p < 0.05$). En el

polimorfismo G₇₂₁→A de ICAM-1 los genotipos G/G, G/A y A/A se distribuyeron en 63%, 33% y 4% en los CCS, el grupo de OA con las siguientes frecuencias 61%, 33% y 7%, respectivamente. La frecuencia para el alelo A 83% (CCS) vs 72% (OA), no mostraron diferencias significativas. Los niveles de PCR y ApoB presentaron diferencias significativas para los pacientes con OA portadores de los genotipos G/A y A/A, respectivamente. Además comparamos las frecuencias genotípica y alélica del polimorfismo en nuestra población de CCS con las reportadas para otras poblaciones de controles sanos, la distribución del polimorfismo G721A de ICAM-1 en nuestra población fue significativamente diferente de la reportada en otras poblaciones (ingleses, italianos y coreanos), con una alta heterocigocidad para la población mestiza del Occidente de México.

Discusión y conclusiones: Nuestros resultados muestran una influencia genética importante en la manifestación clínica de la enfermedad. Nuestra población de CCS de mestizos mexicanos se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg ($\chi^2 = 0.4343$; NS), demostrando segregación aleatoria de los alelos de generación en generación. En estudios previos se reporta asociación entre el polimorfismo G₂₄₁→A del gen de ICAM-1 y enfermedades que cursan con inflamación. Nosotros estudiamos por primera vez este polimorfismo en OA. La diferencia de la frecuencia del alelo A con baja heterocigocidad, en nuestra población mestiza del Occidente de México, con lo reportado para otras poblaciones demuestra que las distribuciones alélicas entre poblaciones corresponden a sus relaciones antropológicas.

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

REFERENCIAS

1. Woolf AD. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull WHO*, 2003; 81.
2. Goldring MB. The role of the chondrocyte in Osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:1916-1926.
3. Gorodezky 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.
4. Yamashita M, et. al. Association study of endometriosis and ICAM-1 gene polymorphisms in a Japanese population. *J Soc Gynecol Invest* 2005; 12: 267-71.
5. Gorodezky 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