

**BM-9****POLIMORFISMO *Hind III* DEL GEN PAI-1 Y NIVELES DE EXPRESIÓN DE LA PROTEÍNA PAI-1 EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

**Torres-Carrillo Norma**, Torres-Carrillo Nora Magdalena, López-Serna María de los Ángeles, Preciado-Estrella Diego Antonio, Oregón-Romero Edith, Vázquez-Del Mercado Mónica y 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:** Artritis reumatoide, polimorfismo, *PAI-1*.

**Introducción:** La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, inflamatoria, crónica de causa desconocida que afecta principalmente las articulaciones diartroideas. Es caracterizada por dolor, inflamación y destrucción de las articulaciones debido a la formación de un tejido sinovial invasivo conocido como *pannus*, el cual consiste de una membrana sinovial hipertrófica e hiperplásica con infiltrado de células inflamatorias, expresando localmente enzimas proteolíticas principalmente metaloproteinasas de matriz (MMPs) que digieren la matriz extracelular de las estructuras articulares.<sup>1</sup> El inhibidor de los activadores del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) es un inhibidor de proteasas de serina y es el principal regulador de la activación del plasminógeno a plasmina. La plasmina degrada directamente proteínas de matriz de cartílago y hueso e indirectamente a través de la activación de MMPs.<sup>2</sup> Por otra parte, el polimorfismo *Hind III* del gen *PAI-1* se ha asociado con cambios en los niveles plasmáticos de la proteína PAI-1.<sup>3</sup> Por lo que PAI-1 puede estar involucrado indirectamente en la degradación de cartílago y hueso en AR.

**Objetivo:** Identificar el polimorfismo *Hind III* del gen *PAI-1* y cuantificar los niveles plasmáticos de la proteína PAI-1 en pacientes con AR.

**Metodología:** De acuerdo a las consideraciones éticas, se realizó un estudio de casos y controles. Se incluyeron 50 pacientes con AR clasificados de acuerdo a los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR, 1987) y 50 sujetos sanos como grupo control. Los genotipos del polimorfismo *Hind III* se identificaron mediante la técnica de PCR-RFLP con la enzima de restricción *Hind III*. La cuantificación de la proteína PAI-1 se realizó mediante un ensayo de ELISA. Los parámetros hematológicos y bioquímicos se evaluaron por métodos convencionales. Además, a los pacientes con AR se les aplicaron índices de actividad y discapacidad (DAS28 y Spanish HAQ-DI, respectivamente). El análisis estadístico se realizó con los programas MedCalc, SPSS v 10.0 y STATGRAPHICS v 4.0.

**Resultados y discusión:** Los índices DAS28 y Spanish HAQ-DI corroboraron la actividad de la enfermedad y la discapacidad funcional de los pacientes con AR. Niveles elevados de reactantes de fase aguda (VSG, pCr y fibrinógeno), leucocitos y plaquetas reflejaron el proceso inflamatorio en AR ( $p < 0.05$  vs sujetos sanos). Además, el perfil de lípidos demostró niveles bajos de TG, CT, c-HDL y c-VLDL en AR ( $p < 0.05$  vs sujetos sanos). La población estudiada se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg para el polimorfismo *Hind III* del gen *PAI-1*, demostrando que después de varias generaciones de cruzamientos al azar, las diferentes variantes alélicas del polimorfismo se han segregado de una generación a otra de manera aleatoria en la población. Las frecuencias de los genotipos C/C, C/G y G/G en pacientes con AR fueron de 46%, 44% y 10%, mientras que en sujetos sanos fueron de 50%, 44% y 6%. La frecuencia del alelo C en AR y sujetos sanos fue de 68% y 72%, respectivamente, mientras que para el alelo G fueron de 32% y 28%, respectivamente. Los pacientes con AR mostraron niveles más bajos de la proteína PAI-1 en plasma comparados con los sujetos sanos (18.9 vs 23.7 ng/mL, respectivamente). Además, los pacientes con AR portadores del genotipo C/G mostraron un incremento de la proteína PAI-1 (23.0 ng/mL), respecto a los portadores de los genotipos C/C y G/G (16.8 and 10.5 ng/mL, respectivamente) ( $p < 0.05$ ).

**Conclusiones:** En el presente estudio, el genotipo C/G se asoció con un incremento de los niveles plasmáticos de la proteína PAI-1 en pacientes con AR. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo *Hind III* de los pacientes con AR y sujetos sanos, por lo que no se demostró una asociación del polimorfismo *Hind III* del gen *PAI-1* con susceptibilidad para AR.

**REFERENCIAS**

1. Firestein GS. *Nature* 2003; 423: 356-361.
2. Judex MO, et al. *Am J Pathol* 2005; 166: 645-647.
3. Dawson S, et al. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 183-190.