



Original

Análisis del polimorfismo rs20541 (R130Q) del gen de la IL-13 en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas asociadas al envejecimiento

Lorena Álvarez-Rodríguez^a, Marcos López-Hoyos^b, Eugenio Carrasco-Marín^b, Cristina Mata^c, Jaime Calvo-Alén^c, Elena Aurrecoechea^c, Ricardo Blanco^a, Teresa Ruiz^c, Pedro Muñoz Cacho^d, Ignacio Villa^c y Víctor Manuel Martínez-Taboada^{a,*}

^a Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IFIMAV, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, España

^b Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IFIMAV, Facultad de Medicina, Universidad de Cantabria, Santander, España

^c Sección de Reumatología, Hospital de Sierrallana, Torrelavega, Cantabria, España

^d Gerencia Atención Primaria, Servicio Cántabro de Salud, Cantabria, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de abril de 2012

Aceptado el 25 de abril de 2012

On-line el 28 de junio de 2012

Palabras clave:

Interleucina 13

Arteritis de células gigantes

Polimialgia reumática

Artritis reumatoide de inicio en el anciano

Polimorfismo

Envejecimiento

R E S U M E N

Objetivo: Investigar si existe asociación del polimorfismo rs20541 (R130Q) del gen de la IL-13 con la susceptibilidad y la expresión clínica de pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas asociadas al envejecimiento.

Material y métodos: Se estudiaron 78 pacientes con arteritis de células gigantes (ACG), 174 con polimialgia reumática (PMR), 90 con artritis reumatoide de comienzo en el anciano (EORA), y 465 controles sanos de la misma zona geográfica. El polimorfismo rs20541 (R130Q) para IL-13 se evaluó mediante PCR-RFLP. Los niveles de IL-13 circulante se determinaron por ELISA.

Resultados: En los pacientes con ACG se observó una mayor frecuencia del genotipo AA [2,349 (0,994-5,554)], así como del alelo A [1,589 (1,085-2,328)] y de portadores de dicho alelo [1,656 (1,021-2,686)] ($p < 0,05$). No encontramos diferencias significativas entre los pacientes con PMR y EORA respecto al grupo control. Cuando comparamos las diferentes patologías entre sí, tampoco encontramos diferencias significativas entre ellas. En los pacientes con ACG las diferencias en el genotipo se asociaron con el pronóstico de la enfermedad. En pacientes con PMR, el genotipo AA se asoció con niveles más elevados de IL-13 circulante comparado con el GA. Sin embargo, esta asociación no se apreció para los controles o las otras enfermedades.

Conclusiones: La ACG es más frecuente en individuos portadores del polimorfismo rs20541 (R130Q) del gen de la IL13. La utilidad de este gen para predecir el pronóstico en ACG debe ser confirmada en estudios con mayor número de pacientes.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Analysis of the rs20541 (R130Q) polymorphism in the IL-13 gene in patients with elderly-associated chronic inflammatory diseases

A B S T R A C T

Objective: To investigate whether there is association between the rs20541 (R130Q) polymorphism in the IL-13 gene with disease susceptibility and clinical subsets in patients with elderly-associated inflammatory chronic diseases.

Material and methods: 78 patients with giant cell arteritis (GCA), 174 with polymyalgia rheumatica (PMR), 90 elderly-onset rheumatoid arthritis (EORA), and 465 healthy controls from the same geographic area were studied. The rs20541 (R130Q) polymorphism in the IL-13 gene was evaluated by PCR-RFLP. Circulating levels of IL-13 were measured by ELISA.

Results: A higher frequency of the AA genotype [2,349 (0.994-5.554)], as well as the allele A [1,589 (1.085-2.328)] and the A carriers [1,656 (1.021-2.686)] ($p < 0.05$) was observed in the GCA patients. No significant differences were observed in the PMR and EORA patients as compared with the healthy controls. Neither

Keywords:

Interleukin 13

Giant cell arteritis

Polymyalgia rheumatica

Elderly-onset rheumatoid arthritis

Polymorphism

Aging

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vmartinez@medynet.com (V.M. Martínez-Taboada).

difference was observed among the different disease groups studied. In GCA patients, differences in the genotype were associated with a worse prognosis. In PMR patients, the AA genotype was associated with higher levels of serum IL-13 than the GA one. However, such an association was not detected for controls and the other disease groups.

Conclusions: GCA is more frequent in carriers of the rs20541 (R130Q) polymorphism in the IL-13 gene. The utility of this polymorphism to predict the GCA prognosis must be confirmed in studies with a higher number of patients.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El proceso de envejecimiento se acompaña de cambios cualitativos y cuantitativos en el sistema inmune, que se agrupan bajo el término de inmunosenescencia¹. Como consecuencia de ello, los ancianos muestran un aumento en la susceptibilidad a padecer neoplasias, infecciones y enfermedades autoinmunes². En este sentido, el envejecimiento se acompaña de la aparición de algunas enfermedades asociadas a la edad, y uno de los mejores ejemplos es la arteritis de células gigantes (ACG), una vasculitis sistémica granulomatosa con preferencia por arterias de mediano y gran vaso³. Las manifestaciones clínicas de la ACG varían desde síntomas craneales clásicos, hasta el síndrome del arco aórtico o manifestaciones menos específicas tales como fiebre, pérdida de peso o síndrome polimiálgico^{4–7}. La polimialgia reumática (PMR) es un síndrome caracterizado por dolor y rigidez en cuello, cintura escapular y pélvica que también afecta solo a individuos de edad avanzada⁸. Aunque la PMR ocurre normalmente en ausencia de ACG, algunos pacientes pueden también desarrollar arteritis en el transcurso de la enfermedad⁹. Por otro lado, se ha sugerido que la PMR y la artritis reumatoide de inicio en el anciano (EORA), especialmente la forma seronegativa, tienen mucho en común¹⁰.

El perfil de citocinas derivadas de células T en este tipo de patologías inflamatorias asociadas al envejecimiento sugiere que se trata de enfermedades fundamentalmente dirigidas o mediadas por una respuesta Th1. Esto puede deberse a un aumento en la expresión de citocinas Th1, como es el caso del IFN- γ el cual desempeña un papel crucial en el desarrollo de la ACG¹¹, o bien a un defecto en la regulación activa por parte de citocinas Th2.

En los últimos años se han realizado numerosos estudios de polimorfismos de genes de citocinas en PMR y ACG¹². Sin embargo, estos estudios se han centrado en citocinas pro-inflamatorias y Th1 más que en citocinas Th2. La respuesta inmune Th2 se caracteriza por la expresión de IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Teóricamente un descenso en la actividad de estas citocinas Th2 podría acompañarse de mayor gravedad en estas enfermedades mientras que una actividad Th2 aumentada podría asociarse con un cuadro clínico más leve. Existe solo un estudio previo llevado a cabo por Amoli et al.¹³ en el cual se observa una asociación ligeramente significativa entre ACG y algunos polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (SNPs) de IL-4.

La IL-13 es una proteína inmunorreguladora producida principalmente por las células Th2 activadas¹⁴ y está implicada en la maduración y diferenciación de células B. Promueve la expresión de CD23 y moléculas de histocompatibilidad de clase II¹⁵ así como el cambio de isotipo a IgE en las células B¹⁶. Asimismo, IL-13 disminuye la actividad de los macrófagos, inhibiendo por tanto la producción de citocinas pro-inflamatorias tales como IL-1 β , IL-6 y TNF- α entre otras. Recientemente se han identificado numerosos polimorfismos en el gen de IL-13 y se han asociado con niveles de IgE y/o enfermedades alérgicas¹⁷. Uno de los SNPs se localiza en el exón 4 en la posición 2044 (cambio de G por A, llamado G2044A) y causa un cambio de aminoácido (arginina por glutamina en el codón 130, denominado R130Q), lo que posiblemente afecta a la interacción ligando-receptor^{18,19}.

El objetivo de este estudio fue investigar la asociación entre el polimorfismo R130Q del gen de la IL-13 y la susceptibilidad en ACG y otras 2 enfermedades inflamatorias asociadas a la edad como son la PMR y la EORA.

Pacientes y métodos

Pacientes

El presente estudio incluyó 78 pacientes con ACG, 174 pacientes con PMR y 90 pacientes con EORA (tabla 1). Como grupo control se incluyeron 465 individuos sanos reclutados en la misma región que no presentaban evidencia alguna de las enfermedades antes mencionadas. Tanto pacientes como controles eran de origen caucásico, de ancestros españoles y residentes en la misma área geográfica del norte de España, Cantabria. La obtención de muestras y los estudios se realizaron tras la obtención de un consentimiento informado escrito, y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética regional.

Todos los pacientes con ACG cumplían los criterios de clasificación del American College of Rheumatology de 1990 para la ACG²⁰. Como se muestra en la tabla 1, el 82,7% de los pacientes con ACG presentaban evidencia histológica característica en las biopsias de la arteria temporal²¹. Los pacientes con PMR se diagnosticaron de acuerdo a los criterios propuestos por Chuang et al.⁸. También se incluyeron en el estudio pacientes con PMR con VSG < 40 mm/1 h pero que cumplían los otros criterios clínicos²². Los pacientes con artritis reumatoide (AR) debían satisfacer los criterios clínicos para AR revisados por la ACR en 1987²³. Los pacientes con AR se consideraron de inicio en el anciano si los síntomas de la enfermedad comenzaban a partir de la edad de 60 años²⁴. Un tercio de los pacientes con EORA eran factor reumatoide (FR) positivo ($280,3 \pm 509,7$ IU/ml) y el 25% eran positivos para los anticuerpos anti-péptidos cíclicos citrulinados (APCC) (1.012 ± 623 U/ml).

En la PMR y la ACG las características clínicas al diagnóstico y durante el seguimiento, los valores de PCR y VSG al diagnóstico, así como la dosis inicial de prednisona, se recogieron de forma protocolizada mediante la revisión de las historias clínicas de los pacientes. Los pacientes se agruparon de acuerdo a la presencia o ausencia de síndrome polimiálgico, y a la presencia o ausencia de manifestaciones isquémicas. Las manifestaciones isquémicas se definieron como la presencia de pérdida visual, claudicación mandibular, accidentes cerebrovasculares y/o síndromes del arco aórtico^{4,7}. En los pacientes con más de 2 años de seguimiento se incluyó el análisis de algunas variables como recidivas, duración del tratamiento con corticosteroides (CS), y dosis acumulada de prednisona^{5,8,25}. En los pacientes con ACG y PMR evaluamos la gravedad de la enfermedad en términos de presencia de recidivas y/o recurrencias, la duración del tratamiento con corticoides y la dosis acumulada de los mismos. En pacientes con EORA no se evaluó la gravedad de la enfermedad de forma sistemática.

Al diagnóstico los pacientes con PMR aislada recibieron una dosis inicial de prednisona de 10 mg/día (5 mg/12 h). Los pacientes con ACG recibieron una dosis inicial de prednisona entre 40–60 mg/día. Aquellos con complicaciones isquémicas también recibieron 3 pulsos i.v. de 1 g de metil-prednisolona/día.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3383294>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3383294>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)