



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



ORIGINAL

Análisis de la relación entre polimorfismos en regiones diana de micro-ARN y la enfermedad hepática alcohólica

I. Novo-Veleiro^a, C. Cieza-Borrella^b, I. Pastor^c,
Rogelio González-Sarmiento^b, F.-J. Laso^c y M. Marcos^{c,*}

^a Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

^b Unidad de Medicina Molecular, Departamento de Medicina, Universidad de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca-IBSAL, Salamanca, España

^c Unidad de Alcoholismo, Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca-IBSAL, Salamanca, España

Recibido el 2 de julio de 2017; aceptado el 13 de febrero de 2018

PALABRAS CLAVE

Interleucina;
Polimorfismo genético;
Enfermedad hepática alcohólica;
Alcoholismo;
Respuesta inflamatoria

Resumen

Introducción: El consumo de alcohol induce una respuesta inflamatoria mediada por los receptores de tipo Toll4 (TLR4) y el factor nuclear (NF)-κB, originando daño orgánico. Algunos micro-ARN (miARN) modulan la respuesta inflamatoria mediante retroalimentación negativa de mediadores como las interleucinas (IL). Así pues, polimorfismos en los genes de algunas IL localizados cerca de las dianas de los miARN podrían modificar el riesgo de daño orgánico inducido por el alcohol. Este estudio analizó la posible relación entre el alcoholismo o la enfermedad hepática alcohólica (EHA) y los polimorfismos *IL12B* 2124 G>T (rs1368439), *IL16* 5000 c>T (rs1131445), *IL1R1* 3114 C>T (rs3917328) y *NFKB1* 3400 A>G (rs4648143).

Pacientes y métodos: Se incluyeron 301 pacientes alcohólicos varones y 156 voluntarios sanos varones. Los polimorfismos fueron genotipados mediante discriminación alélica utilizando el sistema de PCR TaqMan®. Se compararon las frecuencias alélicas y genotípicas entre grupos y se realizó un análisis de regresión logística para dilucidar el modelo de herencia.

Resultados: El análisis del polimorfismo de *IL1R1* (rs3917328) mostró que la proporción de portadores del alelo T (genotipos CT y TT) era mayor en los controles sanos (9,7%) que en pacientes alcohólicos (6,5%, p = 0,042). Sin embargo el análisis de regresión logística no mostró resultados significativos. No se encontraron diferencias significativas entre grupos con respecto al resto de polimorfismos estudiados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmarcos@usal.es (M. Marcos).

<https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.02.005>

0014-2565/© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Novo-Veleiro I, et al. Análisis de la relación entre polimorfismos en regiones diana de micro-ARN y la enfermedad hepática alcohólica. Rev Clin Esp. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.02.005>

KEYWORDS

Interleukin;
Genetic
polymorphism;
Alcoholic liver
disease;
Alcoholism;
Inflammatory
response

Conclusiones: Nuestro estudio describe, por primera vez, las frecuencias esperadas de polimorfismos en regiones diana de miARN en pacientes alcohólicos con y sin EHA. Serán necesarios nuevos estudios para aclarar la relevancia de estos polimorfismos en el desarrollo de alcoholismo o EHA.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Analysis of the relationship between interleukin polymorphisms within miRNA-binding regions and alcoholic liver disease

Abstract

Introduction: Alcohol consumption promotes inflammation through the Toll-like receptor 4 (TLR4)/nuclear factor (NF)- κ B pathway, leading to organic damage. Some micro-RNA (miRNA) molecules modulate this inflammatory response by downregulating TLR4/NF- κ B pathway mediators, like interleukins (ILs). Thus, polymorphisms within IL genes located near miRNA binding sites could modify the risk of ethanol-induced damage. The present study analyzed potential relationships between alcoholism or alcoholic liver disease (ALD) and *IL12B* 2124 G>T (rs1368439), *IL16* 5000 C>T (rs1131445), *IL1R1* 3114 C>T (rs3917328), and *NFKB1* 3400 A>G (rs4648143) polymorphisms.

Patients and methods: The study included 301 male alcoholic patients and 156 male healthy volunteers. Polymorphisms were genotyped using TaqMan[®] PCR assays for allelic discrimination. Allele and genotype frequencies were compared between groups. Logistic regression analysis was performed to analyze the inheritance model.

Results: Analysis of the *IL1R1* (rs3917328) polymorphism showed that the proportion of allele T carriers (CT and TT genotypes) was higher in healthy controls (9.7%) than in alcoholic patients (6.5%; $P = .042$). However, multivariable logistic regression analyses did not yield a significant result. No differences between groups were found for other analyzed polymorphisms.

Conclusions: Our study describes, for the first time, the expected frequencies of certain polymorphisms within miRNA-binding sites in alcoholic patients with and without ALD. Further studies should be developed to clarify the potential relevance of these polymorphisms in alcoholism and ALD development.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

Introducción

La predisposición genética juega un papel importante en la susceptibilidad para el desarrollo de alcoholismo¹ o daños orgánicos inducidos por el alcohol². En lo que respecta a la susceptibilidad para el desarrollo de alcoholismo, estudios de asociación previos se han centrado, en su mayoría, en los genes candidatos con posible compromiso de sistemas de recompensa cerebral³. En el caso de la enfermedad hepática alcohólica (EHA), anteriores estudios genéticos se han ocupado, principalmente, de analizar las variantes de los genes codificadores de enzimas hepáticas^{4,5} o de mediadores de la respuesta inflamatoria⁶. No obstante, en ambos casos se desconoce el conjunto de genes implicados en la susceptibilidad genética a estas enfermedades.

Los polimorfismos de nucleótido único (SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*) en los genes codificadores de las interleucinas (IL), o en los receptores interleucínicos, se han estudiado por su posible relación con la respuesta inflamatoria inducida por el alcohol. En concreto, se han estudiado los SNP de genes codificadores de IL implicadas en la vía

de los receptores de tipo Toll 4 (TLR4) y el factor nuclear (NF)- κ B⁷⁻⁹, que es activada por el lipopolisacárido (LPS) bacteriano. El consumo de alcohol aumenta los niveles en sangre de LPS¹⁰, y la activación de la vía TLR4/NF- κ B determina la secreción de algunas citoquinas inflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que, a su vez, son capaces de activar la apoptosis, aumentar los niveles de estrés oxidativo y provocar daño hepático mediante la activación de las células de Kupffer¹¹⁻¹³. La importancia que tiene esta vía en la patogénesis de la EHA se ha establecido con claridad¹⁴, y su posible relación con la dependencia del alcohol también ha sido objeto de estudio¹⁵.

Algunas moléculas de micro-ARN (miARN) juegan importantes papeles en la inflamación a través de la regulación de los mediadores de la vía TLR4/NF- κ B¹⁶. Por consiguiente, los SNP localizados en genes de miARN o genes codificadores de IL ubicados cerca de sitios específicos de unión a miARN son capaces de modificar la respuesta inflamatoria a diversos estímulos, incluida la ingesta de alcohol¹⁷. En concreto, la variante alélica rs1368439 del gen codificador de la *IL-12B* (*IL12B*) se halla cerca del sitio de unión para miR-23, cuya

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8767056>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8767056>

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