

Polimorfismos en la región Kozak del FXII y su relación con el infarto agudo de miocardio prematuro

P. Ros^a, J. Corral^b, V. Roldán^c, F. Marín^d, V. Vicente^a y R. González-Conejero^b

^aServicio de Oncohematología. Hospital Morales Meseguer. Murcia. España.

^bCentro Regional de Hemodonación. Universidad de Murcia. Murcia. España.

^cHospital de San Vicente. Alicante. España.

^dHospital General. Alicante. España.

Introducción/objetivos. El factor XII desempeña un papel fundamental tanto en la coagulación como en la fibrinólisis; sin embargo, se desconoce la relevancia patológica de su deficiencia. El polimorfismo C46T, localizado en la región Kozak de este gen, se asocia con menores valores plasmáticos de factor XII al afectar la traducción del ARNm. Nuestro objetivo fue evaluar el papel de este polimorfismo en alteraciones tromboticas y hemorrágicas.

Pacientes y métodos. Realizamos 3 estudios de casos y controles, que incluyeron a 55 pacientes con hemorragia intracraneal espontánea, 206 con trombosis venosa profunda, y 281 con infarto agudo de miocardio prematuro (infarto agudo de miocardio < 45). Los controles (n = 550) fueron sujetos sanos de la misma zona geográfica. La determinación del polimorfismo se realizó mediante reacción en cadena de la polimerasa y análisis de conformación de cadenas sencillas. El genotipo se confirmó mediante secuenciación.

Resultados. El polimorfismo C46T no modifica significativamente el riesgo de presentar hemorragia intracraneal espontánea o trombosis

venosa profunda. Sin embargo, el alelo 46T aparece como factor de riesgo débil para el desarrollo de infarto agudo de miocardio < 45 (*odds ratio* ajustada = 1,64; intervalo de confianza del 95%, 1,14-2,37; p = 0,008). Los portadores del alelo 46T mostraron valores de proteína C reactiva superiores (p = 0,002) y peor evolución que los controles. Además, encontramos un sinergismo entre la hipercolesterolemia y este polimorfismo. Finalmente, describimos una nueva variante genética en el gen que codifica el factor XII (C42T), infrecuente, cercana a la secuencia Kozak y posiblemente ligada a la variante 46C, pero que no parece afectar a los valores circulantes de factor XII.

Conclusiones. El alelo 46T, asociado con menores valores plasmáticos de factor XII, parece predisponer al desarrollo de infarto agudo de miocardio prematuro, especialmente en pacientes hipercolesterolémicos.

Palabras clave:

Factor XII. Polimorfismo (genética). Trombosis. Infarto de miocardio.

Este artículo ha sido agraciado con una Mención Especial en el XVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Correspondencia: Dr. R. González-Conejero.
Centro Regional de Hemodonación.
Ronda de Garay, s/n. 30003 Murcia. España.
Correo electrónico: rocio.gonzalez@carm.es

Recibido el 29 de septiembre de 2004 y aceptado el 13 de enero de 2005.

POLYMORPHISMS IN KOZAK REGION OF FXII AND THEIR RELATIONSHIP WITH PREMATURE ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Introduction/Aim. Factor XII (FXII) plays a key role in both coagulation and fibrinolysis. However, the pathological importance of FXII deficiency remains unknown. The C46T polymorphism in the Kozak region of gene coding FXII is related to lower FXII plasma levels by mRNA translation

alterations. Our aim was to assess the role of this polymorphism in thrombotic and hemorrhagic disease.

Patients and methods. We performed 3 case-control studies including 55 patients with spontaneous intracranial hemorrhage (SIH), 206 with deep venous thrombosis (DVT) and 281 with premature myocardial infarction (AMI < 45). Controls (n = 550) were healthy subjects from the same geographic area. Polymorphism identification was performed by PCR and single-stranded conformational polymorphism (SSCP) analysis. Genotype was confirmed by sequencing.

Results. The C46T polymorphism modifies neither the risk for SIH nor for DVT. Nevertheless, the 46T allele arises as a weak risk factor for the development of AMI < 45 (adjusted OR = 1.64; 95% CI, 1.14-2.37; p = 0.008). Allele 46T carriers showed higher CRP levels (p = 0.002) and worse outcome than controls. Moreover, we found a synergic interaction between hypercholesterolemia and this polymorphism. Finally, we described a new genetic variant in the gene coding FXII: C42T, found rarely, close to the Kozak sequence and possibly linked to the 46C variant, which, however, does not seem to affect FXII circulating levels.

Conclusions. The 46T allele, related to lower FXII plasma levels, seems to predispose to AMI < 45 development, particularly in hypercholesterolemic patients.

Key words:

Factor XII. Polymorphism (genetics). Thrombosis. Myocardial infarction.

Introducción

El factor XII (FXII) es una β -glucoproteína monocaténaria sintetizada en el hígado, que circula en el plasma como zimógeno. Mediante el contacto con superficies cargadas negativamente (autoactivación), o bien mediante proteólisis enzimática, el FXII se transforma en una proteína bicaténaria con actividad serín-proteasa, el FXII activado (FXIIa). Junto con el cininógeno de alto peso molecular y la calicreína, el FXII se ha incluido clásicamente en el denominado "sistema de contacto", cuyo producto final de su activación es la bradicina, un mediador celular. Si bien la función más conocida del FXII, y la descrita en primer lugar, es el inicio de la vía intrínseca de la coagulación me-

dante la activación del factor XI, posteriormente se han descrito otras funciones, entre las que destacan las actividades anticoagulante, profibrinolítica, proinflamatoria, antiadhesiva y antiangiogénica¹.

Los valores plasmáticos de FXII son de alrededor de 30 μ g/ml, pero existe una amplia variabilidad interindividual e interracial (rango, 15-47 μ g/ml). Diversos factores influyen en los valores plasmáticos de FXII, tanto ambientales como genéticos. Entre estos últimos, además de los muy poco frecuentes déficit congénitos, destaca un polimorfismo descrito recientemente², definido por la sustitución de citosina por timina en la posición 46 del gen del factor XII (C46T). El nucleótido 46 se encuentra incluido en la secuencia Kozak, una región reguladora de la traducción del ARNm. El cambio C46T origina un nuevo codón de inicio ATG, integrado en la secuencia Kozak, que altera la eficiencia de la traducción. Como consecuencia, los valores plasmáticos de FXII y FXIIa están disminuidos en los portadores del alelo T², hecho que se ha confirmado en diversos estudios³⁻⁵.

Dada la participación del FXII, tanto en la cascada de la coagulación como en la activación del plasminógeno, la reducción de los valores circulantes de FXII podría estar implicada en diferentes enfermedades hemostáticas, tanto hemorrágicas como trombóticas (en territorio venoso y/o arterial). Sin embargo, los pocos estudios que han evaluado hasta la fecha el papel de la deficiencia de FXII, en general, y de este polimorfismo, en particular, aportan informaciones contradictorias. Los individuos con déficit congénito de FXII no presentan clínica hemorrágica; es más, se ha observado asociación con enfermedad trombótica venosa⁶ y coronariopatía⁷. Sin embargo, se ha encontrado asociación entre los valores elevados de FXIIa y la enfermedad coronaria, tanto con su desarrollo^{5,8,9} como con su extensión³. Tampoco está claro el papel del polimorfismo C46T del FXII en el desarrollo de la enfermedad trombótica venosa o coronariopatía. Entre los estudios publicados, sólo uno confiere papel protector al alelo T en homocigosis respecto al desarrollo de síndrome coronario agudo¹⁰. Algunos estudios encuentran asociación del alelo T con mayor frecuencia de trombosis: enfermedad coronaria¹¹, trombosis venosa profunda^{12,13} e ictus¹⁴; estos 2 últimos realizados en población española. Otros estudios no han encontrado asociación alguna de este polimorfismo con la enfermedad trombótica^{3,15-17}. No hay datos hasta el momento acerca de la relación entre el polimorfismo y la enfermedad hemorrágica.

Ante la versatilidad funcional del FXII, el objetivo de nuestro estudio fue estudiar la asociación del

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9146824>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9146824>

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