

Susceptibilidad genética al desarrollo de hepatitis alcohólica aguda: papel de las mutaciones genéticas en alcohol deshidrogenasa, aldehído deshidrogenasa y citocromo P450 2E1

A. Segado Soriano^a, C. Santiago Dorrego^b, R. Bañares Cañizares^c, E. Álvarez Fernández^d,
F. Bandrés Moya^b y F. Gómez-Gallego^b

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ^bUnidad de Biomedicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Europea de Madrid. Villaviciosa de Odón. Madrid. ^cServicios de Aparato Digestivo y ^dAnatomía Patológica. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Objetivo. Analizar las frecuencias de mutaciones genéticas en alcohol deshidrogenasa (ADH), aldehído deshidrogenasa (ALDH) y citocromo P450 2E1 (CYP2E1) y establecer su posible asociación con el desarrollo de hepatitis alcohólica aguda (HAA).

Metodología. Estudio de casos-control en un total de 85 pacientes españoles. Distinguimos tres grupos (un grupo de casos y dos grupos control) en función de lesión histológica hepática y consumo de alcohol: controles (grupo 1: abstemios; grupos 2: bebedores sin HAA; casos: grupo 3: bebedores con HAA). El diagnóstico de caso se estableció en base a la presencia de infiltrado de leucocitos polimorfonucleares en el estudio histológico. Analizamos mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y electroforesis capilar la presencia de las mutaciones genéticas R47H y R369C (ADH2), E487K (ALDH2) y la mutación *Rsa I* de CYP2E1 (alelo c2).

Resultados. El alelo c2 de CYP2E1 se halló en el 10%, 16% y 50% de los pacientes de los grupos 1, 2 y 3, respectivamente. La presencia de la mutación *Rsa I* mostró influencia sobre el desarrollo de HAA (odds ratio [OR]: 3,63; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,88-15,02).

Conclusiones. Los datos sugieren una posible asociación entre la presencia de la mutación *Rsa I* de CYP2E1 y el desarrollo de HAA en pacientes con consumo crónico de alcohol.

PALABRAS CLAVE: polimorfismos genéticos, hepatitis alcohólica aguda, alcohol deshidrogenasa, aldehído deshidrogenasa, citocromo P450 2E1.

Segado A, Santiago C, Bañares R, Álvarez E, Bandrés F, Gómez-Gallego F. Susceptibilidad genética al desarrollo de hepatitis alcohólica aguda: papel de las mutaciones genéticas en alcohol deshidrogenasa, aldehído deshidrogenasa y citocromo P450 2E1. *Rev Clin Esp.* 2005;205(11):528-32.

Genetic susceptibility to the development of acute alcoholic hepatitis: role of genetic mutations in dehydrogenase alcohol, aldehyde dehydrogenase and cytochrome P450 2E1

Objective. Analyze the frequencies of genetic mutation in alcohol dehydrogenase (ADH), aldehyde dehydrogenase (ALDH) and cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) and establish their possible association with the development of acute alcoholic hepatitis (AAH).

Methodology. Case-control study in a total of 85 Spanish patients. We distinguish three groups (one case group and two control groups) based on hepatic histological lesion and alcohol consumption: controls (group 1: teetolaers; group 2: drinkers without AAH; cases: group 3: drinkers with AAH). Case diagnosis was established based on the presence of polymorphonuclear leukocyte infiltrate in histological study. We analyzed the presence of the genetic mutations R47H and R369C (ADH2), E487K (ALDH2) and mutation *Rsa I* of CYP2E1 (allele c2) by polymerase chain reaction (PCR) and capillary electrophoresis.

Results. The allele c2 of CYP2E1 was found in 10%, 16% and 50% of the groups 1, 2 and 3 patients, respectively. Presence of the mutation *Rsa I* showed influence on the development of AAH (odds ratio [OR]: 3,63; confidence interval (95% [CI]: 0,88-15,02).

Conclusions. The data suggest a possible association between the presence of the *Rsa I* of CYP2E1 and the development of AAH in patients with chronic alcohol consumption.

KEY WORDS: genetic polymorphisms, acute alcoholic hepatitis, alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase, cytochrome P450 2E1.

Correspondencia: F. Gómez Gallego.
Unidad de Biomedicina.
Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad Europea de Madrid.
C./ Tajo, s/n.
28670 Villaviciosa de Odón (Madrid).
Correo electrónico: felix.gomez@uem.es

Aceptado para su publicación el 7 de mayo de 2004.

Introducción

En la patogenia de la enfermedad hepática alcohólica existen tres fenómenos interrelacionados entre sí y que hay que tener en cuenta a la hora de plantear nuevas estrategias terapéuticas: el estrés oxidativo, la liberación de citocinas proinflamatorias-profibrogénicas y

el aumento de la síntesis de colágeno. La activación del sistema oxidativo microsomal del etanol (MEOS) es un factor fundamental en el estrés oxidativo cuya consecuencia más importante es una depleción de los sistemas antioxidantes como el glutatión, el tocoferol y el ácido ascórbico, lo que favorece la peroxidación lipídica y el daño celular¹. El término hepatitis alcohólica aguda (HAA) define una lesión histológica (áreas de necrosis con infiltrado inflamatorio de polimorfonucleares, degeneración hídrica de los hepatocitos, presencia de hialina de Mallory y megamitocondrias), con un amplio espectro de manifestaciones clínicas que varían desde formas asintomáticas hasta cuadros de insuficiencia hepática grave. En la HAA influyen factores conocidos (sexo, estado nutricional o consumo de alcohol) y otros aún por determinar como son las mutaciones genéticas de las enzimas que intervienen en el metabolismo del alcohol^{2,3}. En este sentido se ha descrito la influencia de polimorfismos genéticos en alcohol deshidrogenasa (ADH) y aldehído deshidrogenasa (ALDH) sobre los patrones de consumo de etanol, hepatopatía alcohólica y enfermedades relacionadas en población no oriental⁴⁻⁸, si bien su relación con HAA no ha sido establecida. El gen ADH2 da lugar a tres tipos de subunidades beta (ADH 2*1, ADH 2*2 y ADH 2*3). ADH 2*2 difiere en la sustitución de un residuo de arginina por uno de histidina en la posición 47 de la proteína (R47H)⁹; ADH 2*3 presenta una sustitución de cisteína por arginina en la posición 369 de la proteína (R369C)¹⁰. La ALDH mitocondrial presenta un polimorfismo, funcionalmente inactivo, denominado ALDH2*2, resultado de un cambio de un residuo de glutámico por uno de lisina en posición 487¹¹. Adicionalmente, el citocromo P450 2E1 (CYP2E1) constituye el principal componente del MEOS. Debido a que es un sistema inducible por etanol, ante situaciones de un consumo crónico, su contribución metabólica puede aumentar considerablemente, variando desde el 3%-8% hasta un 22%^{12,13}. En este gen se ha descrito un polimorfismo en la región del promotor, denominándose los correspondientes alelos c1 y c2 en base a sus diferencias en la regulación de la transcripción, siendo la actividad transcripcional más acusada en el tipo c2 que en el c1^{14,15}. La asociación entre el alelo c2 de CYP2E1, consumo de alcohol y hepatopatía ha sido estudiada en diferentes grupos étnicos con resultados contradictorios¹⁵⁻¹⁷; sin embargo, su influencia en HAA no ha sido bien establecida. En el presente trabajo pretendemos examinar la posible influencia que pueden ejercer ciertos genotipos de las enzimas que intervienen en el metabolismo del etanol sobre el desarrollo de HAA en dos grupos de pacientes con patrones de consumo crónico de etanol similares.

Material y métodos

Pacientes

Se realizó un estudio de casos y controles, en un total de 85 pacientes españoles (50 hombres y 35 mujeres), clasificados en los siguientes tres grupos: grupo 1 o no bebedores (n = 30, 13 varones y 17 mujeres) (edad media: 43,9 ± 11,7 años); pacientes abstemios que fueron biopsiados entre los meses de enero de 2002 y marzo de 2003 para estudio de

hipertransaminemia de origen desconocido o virus de hepatitis B o C positivo. Grupo 2 o bebedores sin HAA (n = 25, 20 varones y 5 mujeres) (edad media: 49,0 ± 8,8 años), pacientes biopsiados en el mismo período de tiempo que los del grupo 1, con diagnóstico histológico de hepatopatía alcohólica en grado diverso (desde esteatosis leve-moderada a cirrosis) sin infiltrado inflamatorio agudo de polimorfonucleares en biopsia hepática. Grupo 3 o bebedores con HAA (n = 30, 16 varones y 14 mujeres) (edad media: 45,5 ± 10,5 años), pacientes biopsiados entre los años 1995 y 2003, con diagnóstico histológico de HAA, definido fundamentalmente por la presencia de infiltrado polimorfonuclear, además de degeneración hídrica de hepatocitos, presencia de hialina de Mallory y megamitocondrias. Los controles estaban constituidos por los pacientes de los grupos 1 y 2 y los casos por los del grupo 3. Todas las biopsias proceden del archivo del Departamento de Anatomía Patológica y fueron realizadas en el Servicio de Aparato Digestivo del HGU Gregorio Marañón (Madrid). Fueron excluidos en todos los grupos los pacientes biopsiados tras trasplante hepático y 6 pacientes con muestra escasa para estudio genético.

Las muestras se procesaron de manera habitual tras la realización de la biopsia, habitualmente por vía transyugular. Tras la realización de las técnicas histológicas correspondientes fueron incluidas en bloques de parafina según técnicas habituales.

El consumo de alcohol se determinó basándose en el concepto de unidad de bebida estándar (UBE)¹⁸, excluyendo a aquellos individuos con consumos inferiores a 3 UBE/día o tiempos de consumo inferiores a cinco años.

La obtención de datos relativos a consumos de etanol por día se realizó mediante entrevistas personales (test psicométricos CAGE y MALT), telefónicas y/o datos de la historia clínica (en pacientes fallecidos del grupo 3), empleándose al menos dos métodos para evaluar los consumos de alcohol. Las características generales de los grupos, resumidas en la tabla 1, muestran que el porcentaje de bebedores excesivos (> 9 UBE/día) es similar en los grupos 2 y 3. Todos los sujetos incluidos en los grupos 2 y 3 eran consumidores activos y en las cantidades reflejadas en el momento de la biopsia.

El presente estudio cumple los criterios éticos aprobados por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Determinación de mutaciones genéticas

Para la realización de las determinaciones genotípicas se purificó ADN genómico a partir de muestras de biopsia hepática de cada uno de los pacientes mediante un método de

TABLA 1
Características de los pacientes estudiados

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Edad (años), media (DE)	43,9 (11,7)	49,0 (8,8)	45,5 (10,5)
Sexo, N (%)			
Hombres	13 (43,3)	20 (80,0)	16 (53,3)
Mujeres	17 (56,7)	5 (20,0)	14 (46,7)
Consumo de alcohol (UBE/día), N (%)			
0	30 (100)	0 (0)	0 (0)
3-8 (hombres); 3-6 (mujeres)	0 (0)	1 (4,0)	2 (6,7)
> 8 (hombres); > 6 (mujeres)	0 (0)	24 (96,0)	28 (93,3)
VHB positivo, N (%)	2 (6,7)	0 (0)	1 (3,3)
VHC positivo, N (%)	26 (86,7)	11 (44,0)	3 (10)

VHB: virus de hepatitis B; VHC: virus de hepatitis C; UBE: unidad de bebida estándar; DE: desviación estándar.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9303734>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9303734>

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