

ISBN: 970-27-0770-6

POLIMORFISMOS EN EL GEN *SLC11A1* (*NRAMP1*) EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN UNA POBLACION DEL OCCIDENTE DE MEXICO

Edgar Ramón Ochoa Martínez, Miriam P Casillas Ávila, JP Mena Ramírez, Ingrid P Dávalos, Luís Eduardo Figuera, Lucila Sandoval Ramírez. Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, División de Genética, Guadalajara, Jalisco, C.P 44340, México. Email: edgarnk8@yahoo.com.mx

Palabras clave: Artritis Reumatoide, Gen *NRAMP1*, Polimorfismo

Introducción

La proteína 1 del macrófago asociada a resistencia natural (*NRAMP1*) ha sido considerada como un gen candidato para susceptibilidad genética a enfermedades autoinmunes ⁽¹⁾. *NRAMP1* es un gen codificante para un elemento regulador en la vía de activación y diferenciación del macrófago. Así mismo *NRAMP1* regula la función del macrófago, incluyendo la expresión de TNF α , IL β 1, MHC II así como la actividad antimicrobiana mediada por óxido nítrico ^(2,3,4). Esto sugiere que *NRAMP1* es un gen candidato para susceptibilidad genética a enfermedades auto inmunes incluyendo artritis reumatoide (AR), así como infecciones, involucrando la respuesta por los macrófagos.

Objetivo

Determinar una posible asociación entre los polimorfismos D543N (A/G) y 1729+55del4 (TGTG) y la susceptibilidad a artritis reumatoide.

Material

Se analizaron los polimorfismos D543N(A/G) y 1729+55del4 (TGTG) del gen *NRAMP1* en 86 pacientes diagnosticados con AR según los criterios establecidos en 1987 por la ARA (Asociación Americana de Reumatología) procedentes del HGZ 110 del IMSS, así como en 108 individuos controles.

Métodos

La tipificación de los polimorfismos se hizo a partir del ADN de sangre periférica mediante la técnica de PCR-RFLP's utilizando los primers y enzimas de restricción descritos por (Liu y cols. 1995). Los productos de la digestión enzimática, se resolvieron por electroforesis en geles de poliacrilamida (29:1) al 6% teñido con nitrato de plata (AgNO₃).

Resultados

El análisis estadístico para los polimorfismos D543N y 1729+55del4 mostró que ambos tienen un comportamiento similar.

Cuadro 1. Frecuencias genotípicas y alélicas de los sitios polimorficos D543N(A/G) y 1729+55del4 (TGTG).

Polimorfismo	Frecuencias genotípicas FG n (%)			Frecuencias alélicas FA (%)	
	AA	AG	GG	A	G
D543N (A/G)					
Grupo. AR	0	19(22)	67(78)	19(11)	153(89)
Grupo. Control	0	21(19)	87(81)	21(1)	195(9)
1729+55del4 (TGTG)	DD	D+	++	D	+
Grupo. AR	0	19(22)	67(78)	19(11)	153(89)
Grupo. Control	0	24(22)	84(78)	24(11)	192(89)

En la comparación realizada entre los grupos de estudio se observó que tuvieron una diferenciación estadística no significativa. Similarmente, la comparación de las frecuencias genotípicas entre pacientes y controles no fue significativa (Cuadro 1).

El equilibrio Hardy-Weinberg de la distribución de genotipos fue analizado mediante una prueba exacta de Fisher, mostrando que ambos polimorfismos están en equilibrio en la población control ($p > 0.05$).

pb	A/A	A/G	G/G	pb	del/del	del/+	+/+
201	████	████		240	████	████	
126		████	████	211		████	████
79		████	████				
39	████	████	████	33	████	████	████

Fig. 1. Representación esquemática del patrón de bandas de los polimorfismos D543N (A/G) y 1729+55del4 (TGTG): Se designó A/A y G/G como homocigotos para el cambio en D543N y A/G como heterocigotos. Se designó del/del y +/+ como homocigotos para la ausencia o presencia respectivamente del fragmento (TGTG) en el sitio 3'UTR (1729+55del4) y del/+ como heterocigoto.

Conclusiones

Los polimorfismos D543N y 1729+55del4 no se pueden asociar como un factor de susceptibilidad a AR ya que las frecuencias alélicas como genotípicas para ambos grupos no mostraron alguna diferencia significativa.

Bibliografía

1. Yang Y.S, Kim J.W, Kim J.W. 2000. NRAMP1 gene polymorphisms in patients with rheumatoid arthritis in Koreans. *J Korean Med Sci*; 15:83-7.
2. Blackwell JM, Barton CH, White JK, Roach TI, Shaw MA, Whitehead SH, Mock BA, Searle S, Williams H, Baker AM. 1994. Genetic regulation of leishmanial and mycobacterial infections: the Lsh/Ity/Bcg gene story continues. *Inmunol Lett*; 43:99-107.
3. Buschman E, Taniyama T, Nakamura R, Skamene E. 1989. Functional expression of the Bcg gene in macrophages. *Res Immunol*; 140:793-7.
4. Blackwell J.M, Roach T.I, Atkinson S.E, Ajioka J.W, Barton CH, Shaw M.A. 1991. Genetic regulation of macrophage priming/activation: the Lsh gene story. *Inmunol Lett*; 30:241-8.
5. Liu J, Fujiwara T.M, Buu N.T, Sanchez F.O, Cellier M, Paradis A.J, Frappier D, Skamene E, Gros P, Morgan K, Schurr E. 1995. Identification of polymorphisms and sequence variants in the human homologue of the mouse natural resistance-associated macrophage protein gene. *Am J Hum Genet*; 56:845-53.

