



6000-3. FUNCIONALIDAD DEL POLIMORFISMO CALUA29809G. IMPLICACIONES EN LA CALCIFICACIÓN ARTERIAL CORONARIA

Esteban Orenes-Piñero, Eva Jover, José Martínez-González, Cristina Rodríguez, Rocío González-Conejero, Ana I. Romero-Aniorte, Mariano Valdés y Diana Hernández Romero del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC), Barcelona y Centro de Hemodonación de la Región de Murcia, Murcia.

Resumen

Introducción: La calcificación arterial (CA) es un factor de riesgo aterotrombótico asociado a procesos de osteogénesis ectópica. La calumenina, inhibidor fisiológico de la gamma-carboxilación, regula proteínas vitamina K-dependientes como la proteína Gla de la Matriz (PGM), con papel inhibitorio de la calcificación. En estudios preliminares de nuestro grupo, el polimorfismo CALU a29809g (rs1043550), en la región 3' UTR, se asoció con bajas dosis de acenocumarol, mejor pronóstico de pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST y menor CA estimada semicuantitativamente en la angiografía. Nos propusimos estudiar la funcionalidad del polimorfismo CALU a29809g y su implicación en procesos de CA.

Métodos: Amplificamos la región 3'-UTR de la calumenina, clonamos amplicones en pGEM[®] (Promega) mediante TA-cloning que posteriormente subclonamos en pGL3 (Promega) conteniendo el gen de luciferasa. La variante alélica CALU 29809g se obtuvo mediante mutagénesis dirigida. Los plásmidos fueron purificados, secuenciados y lipotransfectados por cuadruplicado en células endoteliales arteriales bovinas (BAEC). Se co-transfectó con un plásmido de luciferasa de Renilla como control (pRL-null vector, Promega). Estudiamos la actividad transcripcional mediante el ensayo luciferina/luciferasa por luminescencia. Para confirmar la implicación del polimorfismo en CA, seleccionamos y genotipamos el polimorfismo CALU a29809g en 138 pacientes ambulatorios con dolor torácico que se sometieron a tomografía computarizada coronaria para cuantificación de CA coronaria según el protocolo de Agatston.

Resultados: Los resultados normalizados para la variante polimórfica (CALU g29809) fueron $0,146 \pm 0,021$ mientras que para la silvestre (CALU a29809) fueron $0,427 \pm 0,024$, suponiendo una reducción del 65,8% de la expresión de luciferasa en la variante polimórfica ($p = 0,001$). Tras ajustar por las variables clínicas y demográficas, la ausencia del alelo polimórfico CALU 29809g se asocia significativamente a la cuantificación de CA por encima del cuarto cuartil de los valores en la población a estudio ($p = 0,042$).

Conclusiones: El polimorfismo CALU a29809g (rs1043550) se asocia con una menor actividad transcripcional de calumenina. Esto podría explicar el papel protector frente a la CA observado para este alelo, mediante una menor inhibición de la PGM activa, repercutiendo en menor CA.