



4007-2. RELACIÓN ENTRE EL HAPLOTIPO AGT EN EL GEN ITGA4 Y EL RECHAZO MEDIADO POR ANTICUERPOS EN PACIENTES CON TRASPLANTE CARDIACO

Grecia Manuela Marrón Liñares¹, Lucía Núñez Fernández¹, María G. Crespo Leiro², Eduardo Barge Caballero², María Jesús Paniagua Martín², E. René Rodríguez³, José Manuel Vázquez Rodríguez² y Manuel Hermida Prieto¹ del ¹Instituto de Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC), ²Complejo Hospitalario Universitario A Coruña y ³Department of Anatomic Pathology, Heart and Vascular Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio (Estados Unidos).

Resumen

Introducción y objetivos: El trasplante cardiaco (TC) es el único tratamiento eficaz en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada. Una de las complicaciones más importante en el TC, es el rechazo mediado por anticuerpos (RMA). En el RMA se produce la activación de la vía del complemento que puede conducir a la disfunción del órgano. El objetivo fue analizar la presencia de variantes genéticas relacionadas con la vía del complemento y que puedan estar implicadas en el desarrollo del RMA.

Métodos: 50 genes relacionados con la vía del complemento, han sido analizados empleando el panel Trusight one sequencing de Illumina en la plataforma NexSeq500 para 48 pacientes con TC, 24 con RMA y 24 sin RMA. El análisis estadístico para identificar la asociación entre las variantes y el desarrollo del RMA se ha llevado a cabo con SNPStats y R. Para calcular la sensibilidad de la técnica y confirmar la presencia de mutaciones, se ha realizado secuenciación directa por metodología de Sanger para lo cual se han amplificado 10 fragmentos.

Resultados: 340 polimorfismos de nucleótido simple (SNPs) se han detectado en 50 genes tanto en el grupo control como en el grupo con RMA. En los pacientes con RMA se han encontrado con mayor frecuencia 3 SNPs (rs1143674, rs7562325 y rs1143676) en el gen ITGA4, que codifica la proteína integrina alfa-4, molécula de adhesión celular que interacciona con componentes del sistema del complemento (C1q y C5). El análisis de haplotipo para los 3 SNPs encontrados muestra una asociación significativa entre el haplotipo AGT y el RMA (OR (95%) = 9,33 (2,14-40,58) $p = 0,0047$). Otros 2 SNPs (rs1899450 en MBL2 y rs1048118 en CFP) también muestran asociación significativa con el RMA. Además se han encontrado mutaciones en los genes CFHR2 e ITGA4, cada una en un paciente control, que podrían asociarse a un efecto protector frente al RMA y que no se encuentran descritas en ninguna base de datos ni en la bibliografía. Los datos de sensibilidad, exactitud y precisión de la técnica son de 89,74, 99,98 y 99,95% respectivamente.

Conclusiones: El haplotipo AGT en ITGA4, rs1899450 en MBL2 y rs1048118 en CFP podrían estar asociados con el desarrollo de RMA en pacientes con TC. Las mutaciones encontradas en CFHR2 e ITGA4 podrían tener un efecto protector frente al RMA. Sin embargo, son necesarios más estudios para establecer su posible papel en esta patología.