



## IF-27. - ASOCIACIÓN DE LAS PROTEÍNAS IFI-200 (IFI16 AND AIM2) CON LA ENFERMEDAD DE BEHÇET

L. Ortiz Fernández<sup>1</sup>, J. García Lozano<sup>1</sup>, M. Montes Cano<sup>1</sup>, M. Conde Jaldón<sup>1</sup>, J. Martín<sup>2</sup>, M. González-Escribano<sup>1</sup>, N. Ortego Centeno, M. Castillo Palma, G. Espinosa, G. Graña Gil, M. González Gay, A. Barnosi Marín, R. Solans, J. Sánchez Bursón, T. Camps, en representación del Grupo de Trabajo Enfermedad de Behçet

<sup>1</sup>Servicio de Inmunología. Complejo Hospitalario Virgen del Rocío. Sevilla. <sup>2</sup>Servicio de Inmunología. IPB López Neyra. Granada.

### Resumen

**Objetivos:** Las proteínas p200 IFN-inducible (IFI-200) son una familia de sensores citoplasmáticos de ADN de doble cadena que juegan un papel clave en la respuesta inflamatoria innata. La proteína AIM2 participa en la formación del inflamasoma activando a la caspasa-1 e induciendo la producción de IL-1 $\beta$  e IL-18. Sin embargo, IFI-16 tiene efectos anti-inflamatorios, ya que promueve la producción de IFN $\alpha$  y, además, se une a AIM2, regulando a la baja su expresión, así como la de otros inflamasomas. La enfermedad de Behçet (EB), se ha añadido recientemente a la lista de enfermedades relacionadas con inflamasomas. El objetivo del presente trabajo fue investigar el posible papel de IFI-16 y AIM2 en la susceptibilidad a la EB.

**Métodos:** Se incluyeron un total de 292 pacientes diagnosticados de EB y 760 controles. Se seleccionaron un total de 13 Tag SNPs (tSNPs) para el gen IFI-16 y 3 para AIM2, con una frecuencia del alelo minoritario  $\geq 0,05$  en población CEU (Proyecto HapMap) y  $r^2 \geq 0,80$ . El genotipado se realizó utilizando la plataforma MassARRAY SEQUENOM. La cuantificación de ARNm de IFI-16 y AIM2 se realizó mediante ensayos TaqMan. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS.

**Resultados:** De todos los tSNPs estudiados, rs3754459 y rs69402 localizados en IFI16 y rs855873 en AIM2 se asociaron significativamente con la EB (OR = 2,26, pc = 0,0041, OR = 1,48, pc = 0,032 y OR = 1,75, pc = 0,012, respectivamente). En el análisis de haplotipos, "ATG" se encontró con mayor frecuencia en los pacientes (12,2 vs 8,6% en los controles, OR = 1,47, pc = 0,044), al contrario que "GAA" que presentaba una frecuencia más baja en los pacientes (3,5 vs 6,7% en los controles, OR = 0,50, PC = 0,023). A continuación, se evaluó la influencia del haplotipo "ATG" junto a los alelos de riesgo para HLA-B en la susceptibilidad a EB. Las pacientes que tenían factores de riesgo para ambos loci presentaron un valor de OR de mayor magnitud que aquellos con factores de riesgo HLA-B solamente (OR = 6,13, p < 0,0001 y OR = 4,96, p < 0,0001, respectivamente). Además, se analizaron las diferencias de los niveles de mRNA para IFI-16 y AIM2 en controles estratificados según los haplotipos. Las muestras con el haplotipo de riesgo "ATG" mostraron niveles similares de expresión para ambos genes ( $-0,05 \pm 0,60$ , p = 0,634) mientras que las muestras con el haplotipo protector presentando mayores niveles de expresión de IFI16 que de AIM2 ( $0,23 \pm 0,55$ , p = 0,017) resultados similares al que se encontró en las muestras homocigotas para el haplotipo mayoritario

"AAT" que fueron utilizadas como referencia, ( $0,21 \pm 0,38$ ,  $p = 0,003$ ).

*Conclusiones:* Los genes IFI-16 y AIM2 se encuentran asociados con la enfermedad de Behçet en nuestra población. Desequilibrios en la expresión de IFI-16 y AIM2 en los individuos con genotipos de riesgo podrían explicar esta asociación.