



## V-071 - POLIMORFISMOS DE LA ENDOTELINA-1 EN LA ENFERMEDAD ÓSEA DE PAGET

D. Mora Peña<sup>1</sup>, I. Calero Paniagua<sup>1</sup>, R. Usategui Martín<sup>2</sup>, J. García Aparicio<sup>3</sup>, L. Corral Gudino<sup>4</sup>, F. Egea Aldana<sup>5</sup>, R. González Sarmiento<sup>2</sup> y J. del Pino Montes<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Medicina Interna. Hospital General Virgen de la Luz. Cuenca. <sup>2</sup>Departamento de Medicina Molecular. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. <sup>3</sup>Medicina Interna. <sup>6</sup>Reumatología. Hospital Universitario de Salamanca. Hospital Clínico. Salamanca. <sup>4</sup>Medicina Interna. Hospital El Bierzo. Ponferrada (León). <sup>5</sup>Servicio de Emergencias. UCCU. San Fernando (Cádiz).

### Resumen

**Objetivos:** La enfermedad ósea de Paget (EOP) es un trastorno focal óseo que afecta segmentariamente al esqueleto. La alteración principal reside en el osteoclasto que aumenta en número, tamaño y actividad, produciéndose un incremento de la resorción seguido de una formación excesiva. Se trata de hueso de estructura abigarrada y anárquica, incompetente biomecánicamente con tendencia a la fractura y exageradamente vascularizado. Etiológicamente intervienen diversos factores ambientales y genéticos no bien filiados. Dado que la angiogénesis es vital para el “acoplamiento” entre resorción/formación en la EOP, y que uno de los principales genes reguladores de ésta es endotelina-1 (ET-1), nuestro objetivo fue determinar si puede existir una asociación entre los distintos polimorfismos de ET-1 con el desarrollo o expresión fenotípica de EOP.

**Material y métodos:** Se estudiaron 264 pacientes con diagnóstico de EOP, desde 01/1990 hasta 02/2014, en CEXT de Reumatología del H. Universitario de Salamanca. Como controles se seleccionaron 125 personas sin enfermedad metabólica ósea. Las muestras fueron obtenidas previo consentimiento, siguiendo la regulación legal para Estudios Clínicos en España y del Comité ético hospitalario. El análisis de la discriminación alélica se llevó a cabo mediante PCR a tiempo real empleando sondas TaqMan. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS v18.0.

**Resultados:** En nuestra serie se describe una agregación familiar del 18%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con EOP y los controles. Cuando analizamos las frecuencias genotípicas con respecto a padecer una EOP familiar o esporádica, nuestros resultados muestran que ser portador del genotipo TT del SNP rs5370 de ET-1 se asocia a padecer una EOP familiar frente a una EOP esporádica (tabla).

**Discusión:** Parece estar bien establecido que el efecto de la ET-1 sobre el osteoclasto es fundamentalmente inhibitorio. El SNP rs5370 ET-1 supone un cambio de bases(G-T) posición 928 (exón 7) del gen, modificando un aminoácido lisina por aspártico en la posición 198 (Lys198Asn). Esto podría alterar la funcionalidad de la proteína producida, traduciendo esto en una proteína a/hipofuncionante, dificultando así la inhibición osteoclástica por parte de los osteoblastos y produciendo una enfermedad más agresiva característica de las formas familiares.

SNP	Genotipo	Pacientes EOP esporádicos	Pacientes EOP familiares	OR (IC95%)	Valor p
	GG	124 (57,1%)	27 (57,4%)	1,00	
	GT	87 (40,1%)	13 (27,7%)	0,68 (0,33-1,40)	0,303
	TT	6 (2,8%)	7 (14,9%)	5,35 (1,66-17,21)	0,005
ET-1 Rs5730	GG + FT	211 (97,2%)	40 (85,1%)	1,00	
	TT	6 (2,8%)	7 (14,9%)	6,15 (1,96-19,2)	0,002
	GG	124 (57,1%)	27 (57,4%)	1,00	
	GT + TT	93 (42,9%)	20 (42,6%)	0,98 (0,52-1,86)	0,970

*Conclusiones:* El genotipo homocigoto TT del SNP rs5370 del gen ET-1 se asocia 5,35 veces más con padecer EOP familiar, respaldando la teoría genética y la importancia del proceso de angiogénesis en el desarrollo de la enfermedad.