

Polimorfismo Val158Met en el locus COMT y su correlación con la expresión de IL-6 e IL-10 en la fibromialgia.

Lao-Villadóniga JI¹, Garcia-Fructuoso FJ², Beyer K³

¹ Departamento de Genética Molecular, Laboratorios Dr.Echevarne, Barcelona.

² Servicio de Reumatología, Clínica CIMA, Barcelona.

³ Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona Department de Patologia, Barcelona.

Lao-Villadóniga JI, Garcia-Fructuoso FJ, Beyer K. Analysis of Val158Met genotype polymorphisms in the COMT locus and correlation with IL-6 and IL-10 expression in fibromyalgia syndrome. *Journal of Clinical Research* 2006;9:1-10

Introducción y objetivo

El enzima Catecol-O-metiltransferasa (COMT) cataliza la transferencia de un grupo metilo de la S-adenosilmetionina a las catecolaminas, incluyendo los neurotransmisores dopamina, noradrenalina y adrenalina. Esta O-Metilación constituye una de las vías más importantes de degradación de dichos neurotransmisores.

Los polimorfismos del gen COMT han sido involucrados en la patogenia de dolor crónico y de la fibromialgia esencialmente a través de una hipótesis adrenérgica.

Recientes investigaciones en el ámbito del dolor neurogénico y neuropático arrojan evidencia sobre la implicación del sistema inmunológico en el inicio y mantenimiento del dolor crónico, esencialmente a través de las interleukinas. La Interleuquina-6 (IL-6) ha sido relacionada con estados persistentes de dolor y fatiga y la Interleuquina-10 (IL-10) con actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora. La relación entre ambas citoquinas y los polimorfismos del gen COMT en enfermos con fibromialgia constituyen el objetivo de este trabajo.

Pacientes y métodos

En el presente trabajo hemos determinado los polimorfismos del gen COMT (HH o Val-Val, HL o Val-Met y LL o Met-Met) en 46 enfermos correlativos y 40 controles sanos (hombres y mujeres) de la misma franja de edad y hemos determinado los niveles de expresión de IL-6 e IL-10 mediante PCR-RT. Estadísticamente se aplicó ANOVA y las variables significativas se sometieron al ajuste post-hoc de Tukey B. La hipótesis nula se estableció en un nivel de significación de 0,05. La relación entre genotipos COMT, IL-6 e IL-10 se hizo a través de regresión logística y distribución Chi-cuadrado para modelo de Hardy-Weinberg.

Resultados

Existen diferencias significativas entre las frecuencias alélicas COMT para casos y controles. La acumulación de genotipos con alelos Met observados en pacientes con fibromialgia es cuatro veces superior que en el grupo control. De forma paradójica se observa un incremento en la expresión de IL-6 en el grupo "no-Met." de pacientes con fibromialgia respecto a los otros subgrupos (3.52 0.18 en pacientes FM Met(-) vs. 2.68 0.23 en pacientes FM Met(+), 2.51 0.34 en controles Met(+) y 2.43 0.30 en controles Met(-), $p = 0.04$, $p = 0.02$ and $p = 0.009$, respectivamente). La expresión de IL-10 está disminuida en pacientes con FM que portan alelos Met. (homocigotos o heterocigotos) respecto a los otros subgrupos (0.78 0.11 en pacientes FM Met(-) vs. 1.17 0.15 en pacientes FM Met(+), 1.09 0.09 en controles Met(+) y 1.28 0.13 en controles Met(-), $p = 0.007$, $p = 0.02$ and $p = 0.004$, respectivamente).

Conclusiones

Nuestro trabajo corrobora la previamente documentada observación de la implicación de los polimorfismos COMT LL y COMT LH en la etiopatogenia molecular de algunos casos de fibromialgia y sugiere que la presencia de dichos alelos podría ser, efectivamente, un factor de riesgo en el desarrollo de la fibromialgia.

Así como la expresión de IL-10 en enfermos con fibromialgia y genotipos Met. es coherente con hallazgos previos e impresión clínica, no lo es la expresión de IL-6, que resulta paradójica con lo esperado, confirmando que nos encontramos ante un síndrome complejo y en el que la participación genética debe seguir un modelo de complejidad también, siendo de interés en nuestra opinión abordar estudios más amplios al respecto.

Bibliografía

- 1.Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and Rheumatism* 1990; **33**: 160-172.
- 2.Buskila D, Neumann L. Genetics of fibromyalgia. *Current Pain and Headache Reports* 2005; **9**: 313-315.
- 3.Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003; **299**: 1240-1243
- 4.Berthele A, Platzer S, Jochim B et al. COMT Val(108/158)Met genotype affects the mu-opioid receptor system in the human brain: evidence from ligand-binding, G-protein activation and preproenkephalin mRNA expression. *Neuroimage* 2005; **28**: 185-193.
- 5.Watkins LR, Wiertelak EP, Goehler LE et al. Characterization of cytokine-induced hyperalgesia. *Brain Research* 1994; **654**: 15-26.
- 6.Wallace DJ, Bowman R, Wormsley S et al. Cytokines and immune regulation in the primary fibromyalgia (fibrositis) syndrome. *Arthritis and Rheumatism* 1989; **32**: 1334-1335.
- 7.Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A et al. Cytokine dysregulation, inflammation and well-being. *Neuroimmunomodulation* 2005; **12**: 255-269.
- 8.Milligan ED, Sloane EM, Langer SJ et al. Controlling neuropathic pain by adeno-associated virus driven production of the anti-inflammatory cytokine, interleukin-10. *Molecular Pain* 2005; **1**: 9.
- 9.Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ et al. Responses of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 2000; **43**: 872-880.
- Gursoy S, Erdal E, Herken H et al. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatology International* 2003; **23**: 104-107.

Figura 1. Niveles de expresión IL-6 en pacientes con FM y controles.

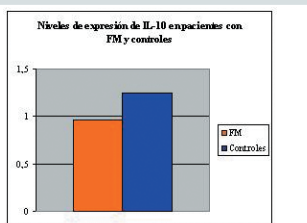


Figura 2. Niveles de expresión IL-10 en pacientes con FM y controles.

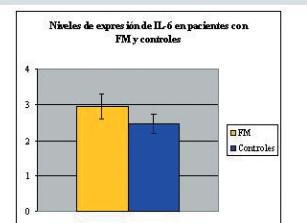


Figura 3. Frecuencias genotípicas de COMT en FM y controles.

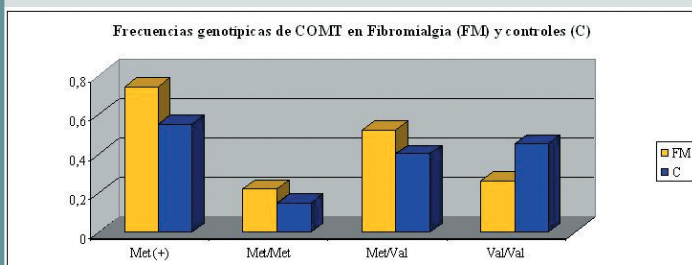


Tabla -1.- Frecuencias alélicas COMT para pacientes y controles.

	n	Allele frequency		p-value ^a	OR ^b	95% CI
		Val (H)	Met (L)			
Patients	46	0.52	0.48			
Controls	40	0.65	0.35	0.003	2.2	1.19-5.78

95% CI

a Value for 2 test of differences in Met allele frequencies between cases and controls.
b Odds ratio estimate for the effect of the Met allele frequency on risk for fibromyalgia syndrome.