

Relación entre genotipos del gen COMT y la severidad de la fibromialgia.

García-Fructuoso FJ^{1*}, Lao-Villadóniga JI², Beyer K³, Santos, C⁴

¹ Servicio de Reumatología, Clínica CIMA, Barcelona.

² Departamento de Genética Molecular, Laboratorios Dr.Echevarne, Barcelona.

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

⁴ CIRN / Departamento de Biología, Universidade dos Açores, S. Miguel (Açores), Portugal

García-Fructuoso FJ, Lao-Villadóniga JI, Beyer K, Santos, C (en prensa). Relación entre genotipos del gen COMT y la severidad de la fibromialgia. *Reumatol Clin.*

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

Los estudios realizados en los últimos años han confirmado la observación clínica de que existen grandes diferencias individuales en la sensibilidad y tolerancia a la sensación dolorosa. Hoy la evidencia apunta a que estas variaciones fenotípicas son el reflejo de diferencias a nivel genético. Los genotipos y los alelos COMT se relacionan con los niveles de actividad enzimática del enzima COMT, de tal forma que el genotipo Val/Val condiciona la máxima actividad (COMT H-H), Val/Met la intermedia (COMT H-L) y Met/Met la más baja (COMT L-L, de 3 a 4 veces menor actividad), condicionando la eficacia de una vía de degradación de las catecolaminas. Dicho mecanismo se ha implicado en procesos de sensibilización a nivel del Sistema Nervioso Central. Nuestro trabajo intenta establecer la posible relación entre los genotipos Val158Met del gen COMT, implicado en varios procesos de dolor crónico, y la severidad del síndrome de fibromialgia (FM).

PACIENTES Y MÉTODO

Nuestro estudio incluyó 110 pacientes de edades comprendidas entre 45 y 55 diagnosticados de FM según los aceptados criterios de clasificación (ACR 1990) y 110 muestras de controles sanos sin dolor ni fatiga anormal de la misma franja de edad y distribución de género procedentes del Banco Nacional de ADN (Proyecto Genoma España – Universidad de Salamanca) que aprobó el estudio en fecha 25/11/2005 con el número 0002 de su protocolo.

Como medida de severidad de la fibromialgia utilizamos el Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (FIQ) en su versión validada en español, estableciéndose el valor $FIQ \geq 70$ para determinar FM severa, criterio que cumplieron el 35,5% de pacientes. Los polimorfismos se analizaron en el Centro Nacional de Genotipado (CEGEN). Todos los grupos cumplían el equilibrio de Hardy-Weinberg.

RESULTADOS

El valor de FIQ sigue una distribución normal tanto si se analiza globalmente como para cada genotipo (Kolmogorov-Smirnov, total: $Z=1.242$, $p=0.091$; Met/Met: $Z=0.816$, $p=0.519$; Val/Met: $Z=1.053$, $p=0.217$; Val/Val: $Z=0.642$, $p=0.804$).

Como se observa en la tabla 1, la frecuencia de Met/Met es más baja en controles (20,91 %) que en casos (34,55 %) mientras que la de Val/Val es más alta en controles (30,91 %) que en casos (20,00 %), siendo las diferencias observadas significativas (Tabla 2). Asimismo, puede observarse que hay diferencias entre casos $FIQ < 70$ y $FIQ \geq 70$ que también son significativas (Tabla 2), siendo la frecuencia de Met/Met casi el doble en caso con $FIQ \geq 70$. La comparación Control/Casos $FIQ < 70$ evidencia la semejanza de las frecuencias de los dos grupos, al revés de la comparación Control/Casos $FIQ \geq 70$ que demuestra la existencia de diferencias significativas en las frecuencias de los dos grupos (Tabla 2).

Como se desprende del análisis de los intervalos de confianza (Fig. 1), es improbable que la media de FIQ del genotipo Val/Val tenga un valor superior a 70, mientras que para los genotipos Val/Met y particularmente Met/Met esta probabilidad es más elevada. Una impresión visual puede obtenerse con la observación de la figura 2 que relaciona la distribución de los valores del FIQ con los diferentes genotipos detectados.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados parecen indicar que el genotipo Met/Met está asociado a cuadros clínicos de FM más severos.

BIBLIOGRAFÍA

- Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum.Mol.Genet.* 2005;14:135-43.
- Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003;299:1240-3.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33:160-72.
- García-Fructuoso, FJ. Procedimiento para la utilización del polimorfismo del gen COMT (catecol-oxi-metiltransferasa) en el pronóstico de la severidad de la fibromialgia. *Boletín Oficial de la Propiedad Industrial* 2005; 2:16. Spain. Patent Pend.:ESP200500249.
- Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol.Int.* 2003;23:104-7.
- Staud R. New evidence for central sensitization in patients with fibromyalgia. *Curr.Rheumatol.Rep.* 2004;6:259.
- Rivera J, Gonzalez T. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: a validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clin.Exp.Rheumatol.* 2004;22:554-60.

TABLAS

TABLA 1 - Frecuencias de los genotipos del polimorfismo COMT Val158Met en controles y casos, considerando el total de individuos y separados por grupo $FIQ < 70$ y $FIQ \geq 70$.

Genotipos	Control		Casos		Casos $FIQ < 70$		Casos $FIQ \geq 70$	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Val/Val	34	30,91	22	20,00	20	28,17	2	5,13
Val/Met	53	48,18	50	45,45	32	45,07	18	46,15
Met/Met	23	20,91	38	34,55	19	26,76	19	48,72

TABLA 2 - Resultados de los tests exactos de diferenciación (valores de p), aplicados para comparar las frecuencias genotípicas entre grupos.

	Control	Casos	Casos $FIQ \geq 70$	Casos $FIQ < 70$
Control				
Casos	0.04841			
Casos $FIQ \geq 70$	0.00020	0.05393		
Casos $FIQ < 70$	0.68095	0.36208	0.00421	

FIGURAS

FIGURA 1 - Representación gráfica de los intervalos de confianza de la media de FIQ para cada uno de los genotipos de COMT.

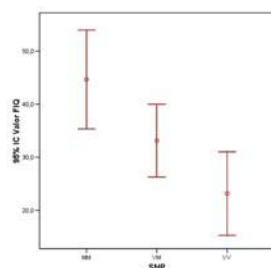


FIGURA 2 - Distribución de los valores del FIQ y genotipos detectados.

