



CO16 - Impacto del polimorfismo rs12107036 del gen TP63 en el fenotipo de artrosis de rodilla rápidamente progresiva. Datos de la Osteoarthritis Initiative

A. Durán Sotuela, M. Fernández-Moreno, M.E. Vázquez-Mosquera, P. Ramos-Louro, A. Dalmao-Fernández, S. Relaño, N. Oreiro, F.J. Blanco e I. Rego-Pérez

Grupo de investigación en Reumatología. Área de genómica. Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC). Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC). Sergas. Universidade da Coruña (UDC). A Coruña.

Resumen

Objetivos: Es necesario identificar a los pacientes que sufren el fenotipo de progresión rápida de artrosis de rodilla (OAr) para incluirlos en ensayos clínicos e implementar estrategias de prevención. En los últimos años, diversos polimorfismos de un nucleótido (SNP) se asociaron tanto con la susceptibilidad como con la progresión de esta enfermedad, pero no con el fenotipo rápido. Nuestro objetivo es analizar la influencia de SNPs asociados previamente con OAr en el riesgo de desarrollar el fenotipo de progresión rápida en la cohorte OAI.

Métodos: Se seleccionaron pacientes caucásicos del OAI y se asignaron en tres grupos (252 pacientes/grupo) en base a los siguientes criterios: progresores rápidos, con KL basal grado 0-1 en al menos una rodilla y aumento hasta $KL \geq 3$ durante 48 meses; o KL basal grado 2 en al menos una rodilla y aumento hasta $KL = 4$ o reemplazo total de rodilla (TKR) durante el seguimiento. progresores no rápidos, con KL basal grado 0-1 en al menos una rodilla y aumento hasta $KL = 2$ durante 48 meses; o KL basal grado 2 en al menos una rodilla y aumento hasta $KL = 3$ durante el seguimiento. No progresores, con KL grado 0-2 al inicio en al menos una rodilla y bilateralmente estables durante 48 meses. Estos grupos se reclasificaron en dos grupos: no progresores y progresores (agrupando progresores no rápidos y rápidos). Los SNP nucleares se asignaron previamente utilizando técnicas de mini-secuenciación. Se usó el programa IBM SPSS Statistics v24 para realizar análisis preliminares de chi-cuadrado y modelos de regresión logística binaria y multinomial ajustados por sexo, edad, índice de masa corporal (IMC), OA contralateral, lesión previa en rodilla diana y dolor WOMAC.

Resultados: Estudiamos los efectos de 7 SNPs asociados previamente en estudios GWAS con susceptibilidad a OAr: rs11177, rs4730250, rs11842874, rs12107036, rs8044769, rs10948172 y rs143383. Los análisis de chi-cuadrado mostraron diferencias significativas en la frecuencia de distribución de rs12107036 entre los grupos de progresión ($p = 0,028$), estando el genotipo GG sobrerrepresentado en el grupo de progresores rápidos, y el genotipo AA en el grupo de no progresores. La regresión logística binaria mostró que el alelo G aparecía significativamente sobrerrepresentado en el grupo de progresores (agrupado) en comparación con los no progresores (OR 1,682; IC95%: 1,148-2,463; $p = 0,008$), independientemente del sexo (OR 2,049; IC95%

1,478-2,842; $p < 0,001$), IMC (OR 1,085; IC95% 1,044-1,127; $p < 0,001$), OAr contralateral (OR 1,400; IC95% 1,009-1,942; $p = 0,044$), lesión previa (OR 1,723; IC95% 1,223-2,429; $p = 0,002$) y dolor WOMAC (OR 1,102; IC95% 1,033-1,177; $p = 0,003$) (tabla 1). Por otro lado, los análisis de regresión logística multinomial mostraron que, además de la edad (OR 1,064; IC95%: 1,041-1,088; $p < 0,001$) y lesión previa (OR 1,523; IC95%: 1,047-2,216; $p = 0,028$), el genotipo GG (OR 1,574; IC95%: 1,039-2,382; $p = 0,032$) destaca como un potencial factor de riesgo para el fenotipo rápido cuando se comparan progresores rápidos con no rápidos (tabla 2).

Tabla 1. Regresión binaria comparando los progresores (agrupado) vs no progresores

Variables	p-valor	OR	I.C. 95%	
			Min.	Max.
Edad	0,217	1,012	0,993	1,030
Sexo (mujer)	0,000*	2,049	1,478	2,842
IMC	0,000*	1,085	1,044	1,127
OA contralateral (Sí)	0,044*	1,400	1,009	1,942
Lesión previa (Sí)	0,002*	1,723	1,223	2,429
Dolor WOMAC	0,003*	1,102	1,033	1,177
rs12107036 G (Sí)	0,008*	1,682	1,148	2,463

IC: intervalo de confianza; OR: Odds Ratio; *significancia estadística establecida en $p \leq 0,05$

Tabla 2. Regresión multinomial comparando progresores rápidos vs no rápidos

Variables	p-valor	OR	IC95%	
			Min.	Max.
Edad	0,000 \leq /p>	1,064	1,041	1,088
Sexo (mujer)	0,498	0,875	0,595	1,287
IMC	0,096	1,034	0,994	1,077
OA contralateral (Sí)	0,792	1,052	0,719	1,539
Lesión previa (Sí)	0,028 \leq /p>	1,523	1,047	2,216
Dolor WOMAC	0,091	1,055	0,992	1,123
rs12107036 G (Sí)	0,032 \leq /p>	1,574	1,039	2,382

IC: intervalo de confianza; OR: Odd Ratio; #: significancia estadística establecida en $P \leq 0,05$

Conclusiones: El alelo G del SNP nuclear rs12107036 del gen TP63 aumenta el riesgo de progresión en OAr. Dependiendo del número de copias del alelo de riesgo, el nivel de progresión aumenta, siendo el genotipo GG un factor de riesgo para el fenotipo de progresión rápida de OAr. La asignación de este polimorfismo nuclear puede ser útil como un biomarcador genético complementario en la identificación temprana de este fenotipo de OAr.