

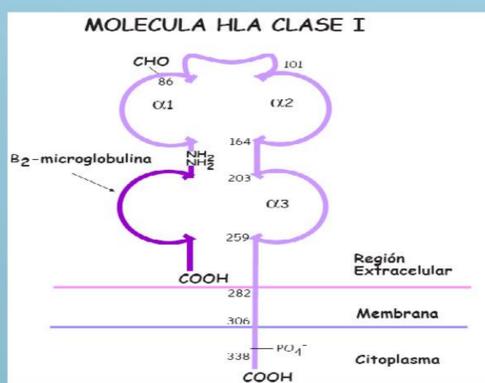
La presencia del genotipo homocigoto C2C2 puede predisponer al desarrollo de cirrosis hepática alcohólica

Legaz, I^{1,2}; Navarro-Noguera³, E; López-Álvarez, MR¹; Bolarín, JM¹; Salgado, G¹; Las Heras B¹; Soriano, S¹; Gimeno L¹; Álvarez-López, MR¹; Luna A²; Miras, M³; Minguela A¹.

(1) Servicio de Inmunología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. (2) Departamento de Ciencias Sociosanitarias. Área de Medicina Legal y Forense. Universidad de Murcia. (3) Servicio de Medicina Digestiva, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. España

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el consumo de alcohol supone un gran problema socioeconómico y sanitario en todo mundo, siendo el principal riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas del hígado y una de las indicaciones más importante para el trasplante de hígado en Europa. El hígado es considerado un órgano con una predominante inmunidad innata enriquecido en células NK y un subconjunto de linfocitos T. Las células NK juegan un papel importante en los mecanismos de desarrollo y progresión de la fibrosis hepática (Miller AM y col., 2011). Su actividad está modulada por diversos receptores de membrana, como los receptores KIR, cuyos ligandos son moléculas de HLA-C. Numerosos estudios demuestran la implicación de las moléculas de HLA-C en la progresión de la cirrosis en pacientes con hepatitis crónica debido al VHC (Maragon A y col., 2011).



Estructura de una molécula HLA de clase I.

Esquema de la estructura de la moléculas de HLA de clase I donde se observan los grupos carboxilo y aminoterminal de la molécula HLA de clase I.

2. OBJETIVO

El propósito de este estudio fue conocer la influencia de HLA-C en el desarrollo de la cirrosis debida al consumo de alcohol, analizando los diferentes genotipos HLA-C en pacientes con hábito etanólico, con la finalidad de ayudar a establecer los riesgos y pronósticos del desarrollo de la enfermedad en pacientes con hábito etanólico.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

Un total de 281 pacientes con cirrosis alcohólica fueron analizados y comparados con 319 individuos sanos utilizados como controles. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a la presencia/ausencia de infecciones vírales (n=213 y n=68, respectivamente). DNA genómico se extrajo de sangre periférica mediante extracción automática (QIAGEN). El genotipaje de HLA-C se realizó mediante PCR-SSO reversa. En base al dimorfismo en el aminoácido en posición 80 de la molécula de HLA-C dos grupos fueron establecidos; C1 (Asparagina) y C2 (Lisina). Los individuos fueron clasificados como: C1/C1, C2/C2 y C1/C2. El análisis estadístico se realizó mediante test de estadístico de Fisher y analizado mediante SPSS 15.0. El consentimiento informado fue obtenido y el protocolo de estudio fue aprobado por el comité ético institucional.

4. RESULTADOS

El análisis de epítomos HLA-C mostró que el número de pacientes que perdían el ligando C1 estaba significativamente incrementado en la población de pacientes afectados con cirrosis alcohólica con respecto a la población sana (P=0.007). Similares resultados fueron obtenidos en pacientes sin infección viral (P=0.006). El análisis de genotipos, mostró una distribución similar del genotipo C1C1 en pacientes totales, mientras que C1C2 mostraba una disminución no significativa respecto al control. Por el contrario, el genotipo C2C2 estaba significativamente más elevado (P=0.015), obteniendo similares resultados en el grupo de pacientes no infectados con virus (P=0.021).

5. CONCLUSIONES

El análisis de HLA-C parece indicar que el genotipo C2C2 puede predisponer al individuo con hábito etanólico a presentar cirrosis alcohólica independientemente de que la enfermedad curse con o sin infecciones virales asociadas.

Bibliografía

- Maragon AV y col., 2011. KIR genes and their human leukocyte antigen ligands in the progression to cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. Hum Immunol. 72(11):1074-8.
- Miller AM, y col., 2011. Molecular mechanisms of alcoholic liver disease: innate immunity and cytokines. Alcohol Clin Exp Res. 35(5):787-93.

Table 6. Frequency of the HLA-C genotypes in alcoholic cirrhosis patients and healthy controls

Epítomos HLA-C	Healthy Controls N=319	Total alcoholic Cirrhosis patients N=281	Alcoholic cirrhosis patients					
			P1	Non viral n=213	Viral n=68	P2	P3	P4
C1+	266 (84.7)	208 (76.5)	0.007*	156 (76.5)	52 (76.5)	0.006 ^b	0.108	1.000
C1-	48 (15.3)	64 (23.5)		48 (23.5)	16 (23.5)			
C2+	213 (67.8)	190 (69.9)	0.655	145 (71.1)	45 (66.2)	0.655	0.777	0.449
C2-	101 (32.2)	82 (30.1)		59 (28.9)	23 (33.8)			
Genotipos HLA-C								
C1C1	101 (32.2)	82 (30.1)	1.000	59 (28.9)	23 (33.8)	0.496	0.777	0.449
C1C2	165 (52.5)	126 (46.3)	0.137	97 (47.5)	29 (42.6)	0.281	0.144	0.575
C2C2	48 (15.3)	64 (23.5)	0.015 ^c	48 (23.5)	16 (23.5)	0.021 ^d	0.108	1.000

N, total number of individuals; n, number of individuals with the presence or absence of HLA-C genotype. Comparisons were made by the two-sided Fisher's exact test.
^aOR=1.761; 95% CI:1.184-2.621, P=0.007; ^bOR=1.834; 95% CI:1.201-2.799, P=0.006; ^cOR=0.586; 95% CI:0.387-0.889, P=0.015; ^dOR=0.586; 95% CI:0.375-0.916, P=0.021.

