

TUBULINA #B1: EL POLIMORFISMO Q43P INCREMENTA EL RIESGO DE SUFRIR HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

L. Navarro-Núñez^a, M.L. Lozano^a, J. Rivera^a, J. Corral^a, V. Roldán^b, R. González-Conejero^a, J.A. Iniesta^c, V. Vicente^a y C. Martínez^a

^aCentro Regional de Hemodonación, Universidad de Murcia. ^bUnidad de Hematología y Oncología Médica. Hospital Morales Meseguer, Murcia. ^cServicio de Neurología, Hospital General Universitario Reina Sofía, Murcia.

Introducción: El polimorfismo Q43P en la tubulina #b1, proteína específica de megacariocitos/plaquetas y parte integrante de la banda marginal esencial para el mantenimiento de la forma discoide plaquetaria, ha sido descrito recientemente como un factor protector frente a enfermedad cardiovascular.

Objetivo: Valorar el papel del polimorfismo Q43P en la tubulina #b1 en el desarrollo de hemorragia cerebral subaracnoidea (HSA) o parenquimatosa (HP).

Métodos: Hemos estudiado a 102 pacientes con HSA, 164 con HP, y 449 sujetos sanos. El genotipo de Q43P se obtuvo por PCR con oligonucleótidos adecuados, SSCP, y posterior confirmación mediante análisis de restricción. Se valoró la agregación plaquetaria inducida con diversos agonistas en sujetos de genotipo Q43P conocido (6 Q/Q, 5 Q/P). La prevalencia del polimorfismo Q43P en pacientes y controles se comparó mediante análisis multivariante por regresión logística tras ajuste de factores de riesgo. Además, se analizó el efecto de la combinación de la variante Q43P con otros polimorfismos pro-hemorrágicos (inserción en posición -323 del FVII, V34L en el FXIII) o pro-trombóticos (alelo HPA-1b en la GPIIIa).

Resultados: Los estudios de agregación *in vitro* mostraron una menor reactividad plaquetaria frente a colágeno en los sujetos portadores de la variante Q43P. El polimorfismo Q43P no modifica el riesgo de HSA, sin embargo aumenta el riesgo de sufrir HP (OR, 2.32; 95% CI, 1,17-4,60; p = 0,016). Además, los enfermos portadores del alelo 43P son más jóvenes. La presencia combinada del alelo pro-trombótico HPA-1b neutraliza el riesgo hemorrágico asociado al polimorfismo Q43P. Por contra, la combinación de Q43P con los alelos pro-hemorrágicos de FXIII y FVII aumenta muy significativamente el riesgo hemorrágico (FXIII, OR 6,36; 95% CI, 1,61-25,09; p = 0,008; FVII, OR 28,47; 95% CI, 4,65-174,4; p < 0,001).

Conclusión: Este estudio sugiere que la variante Q43P de la tubulina #b1, posiblemente al disminuir la reactividad plaquetaria, aumenta el riesgo de hemorragia cerebral. Se confirma así el papel contrapuesto de un polimorfismo funcional, en este caso Q43P, en el desarrollo de trombosis o hemorragia. Asimismo, el estudio revela la importancia del sinergismo o contrapeso entre distintos polimorfismos en el balance final de riesgo individual para estas patologías. (SAF 2004-07535 y SAF 2003-00840)