

EL POLIMORFISMO C1418T DEL GEN DE LA TROMBOMODULINA ESTÁ ASOCIADO CON LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE TROMBOMODULINA SOLUBLE Y DE PROTEÍNA C ACTIVADA, Y CON UNA REDUCCIÓN EN EL RIESGO DE TROMBOSIS VENOSA

P. Medina^a, S. Navarro^a, Y. Mira^b, P. Villa^b, F. Ferrando^b, A. Vayá^b, A. Estellés^a, R.M. Bertina^c y F. España^a

^aCentro de Investigación y ^bDepartamento de Biopatología Clínica, Hospital Universitario La Fe, Valencia. ^cHemostasis and Thrombosis Research Centre, Department of Hematology, Leiden University Medical Centre, Leiden, Holanda

El polimorfismo C1418T del gen de la trombomodulina (TM) predice un cambio Ala455Val en la proteína y está localizado en la región de unión a la trombina, lo que sugiere una implicación en la activación de la proteína C. Sin embargo, se han descrito resultados contradictorios respecto a su asociación con la trombosis. En plasma circula una forma de TM soluble (TMs) cuya concentración aumenta en ciertas patologías asociadas a disfunción endotelial. Con el fin de estudiar la asociación genotipo/fenotipo/enfermedad, hemos genotipado el polimorfismo C1418T en 400 pacientes con tromboembolismo venoso (TEV) y en 411 controles de similar distribución de edad y sexo, y hemos medido los niveles de TMs y de proteína C activada (APC) en plasma. La frecuencia del alelo 1418T era significativamente menor en pacientes que en controles ($p = 0,003$). 6/400 pacientes y 15/411 controles eran portadores del genotipo 1418TT. El análisis de regresión logística indicó que la presencia tanto del alelo 1418T como del genotipo 1418TT estaba asociada con una reducción en el riesgo de TEV (OR = 0,54, 0,41-0,72 y OR = 0,34, 0,13-0,89, respectivamente). El ajuste por sexo, edad, y la presencia de los principales defectos trombofílicos no modificó significativamente las ORs. El nivel de TMs fue mayor en pacientes ($2,78 \pm 0,39$ ng/ml) que en controles ($2,46 \pm 0,37$ ng/ml) ($p = 0,001$). El nivel medio de TMs disminuyó al aumentar el número de alelos 1418T presentes ($2,77 \pm 0,48$; $2,56 \pm 0,28$ y $2,45 \pm 0,36$ ng/ml para portadores del genotipo CC, CT y TT, respectivamente) ($p = 0,020$). El nivel de APC circulante fue menor en pacientes que en controles ($p < 0,001$). El nivel medio de APC en controles aumentó con el número de alelos 1418T presentes ($1,26 \pm 0,40$; $1,33 \pm 0,45$ y $1,46 \pm 0,48$ ng/ml para portadores del genotipo CC, CT y TT, respectivamente) ($p = 0,060$). Estos datos indican que el polimorfismo C1418T del gen de la TM no está asociado con un mayor riesgo de TEV como se había sugerido en algunos estudios. De hecho, el alelo 1418T parece tener un efecto protector frente al TEV, reduciendo entre 2 y 3 veces el riesgo de TEV. Este efecto protector puede ser debido a la asociación del alelo 455Val con una mayor estabilidad de la TM en la membrana de la célula endotelial, reflejada por los menores niveles plasmáticos de TMs, dando lugar a una mayor generación de APC.

FIS PI050844 y PI050799; Consellería de Empresa, Universidad y Ciencia de la Generalitat Valenciana ACOMP06/024, y Fundación Mutua Madrileña.