

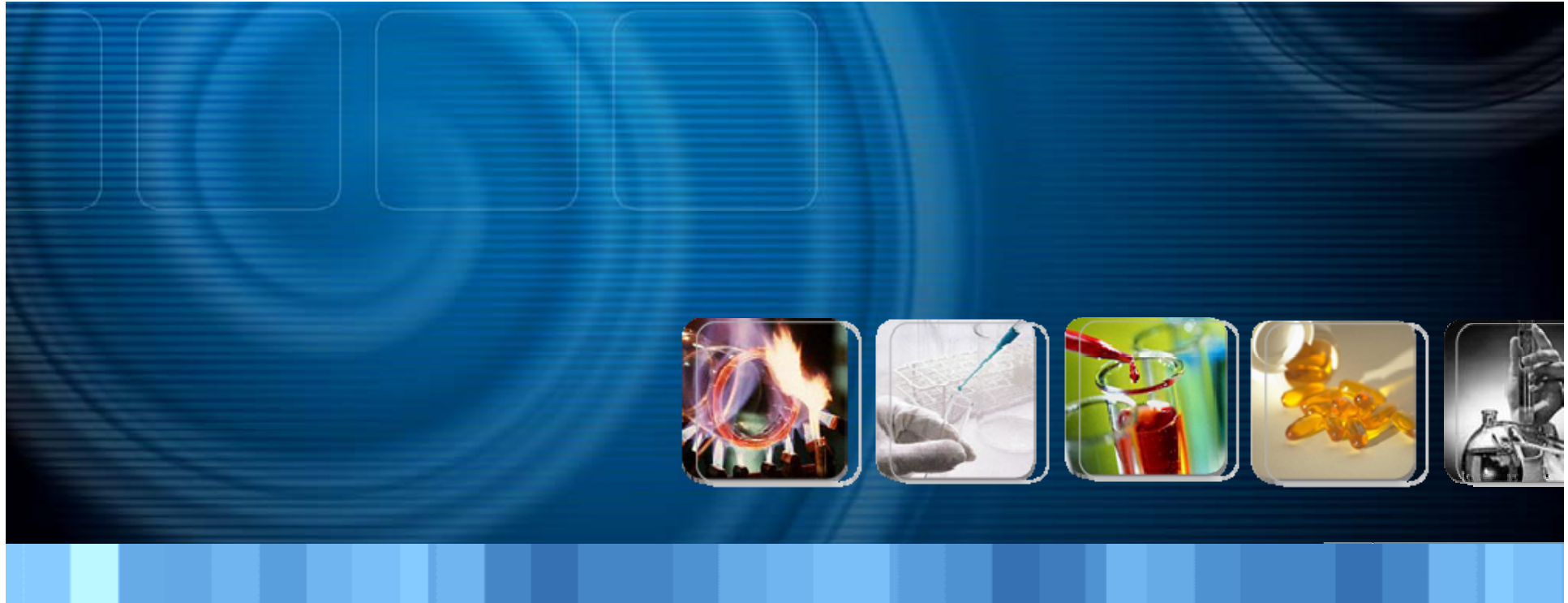
Grupo de Investigación
FFIS011

 Fundación para la Formación
e Investigación Sanitarias
de la Región de Murcia


FUNDACIÓN
CAJAMURCIA


Servicio
Murciano
de Salud


SANTA MARÍA DEL ROSELL
HOSPITAL DE CARTAGENA

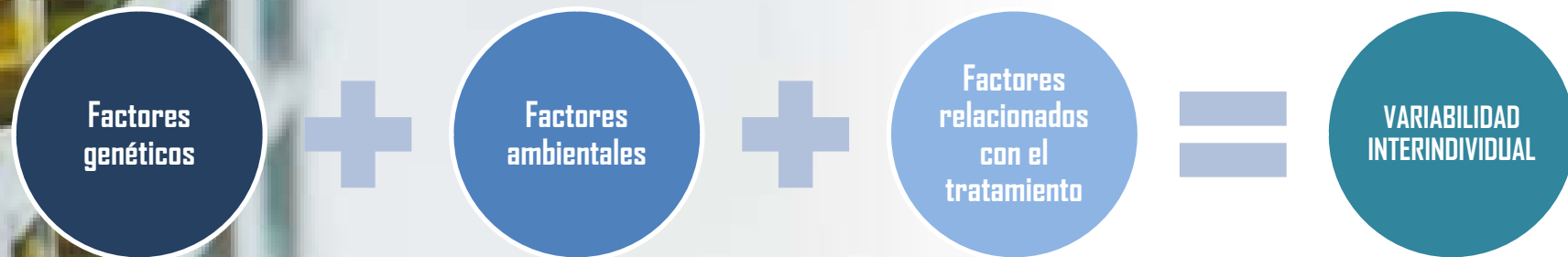


INFLUENCIA DEL POLIMORFISMO rs20575 EN TRAILR1 EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB EN ARTRITIS REUMATOIDE Y ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

PROBLEMÁTICA DE LOS FÁRMACOS ANTI-TNF:

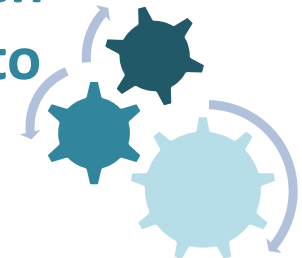
- **Efectividad parcial**
- Elevado coste
- Considerables efectos adversos



FARMACOGENÉTICA

❖ **Familia de los TNFR (TRAIL):** interesantes dianas implicadas en la inducción de apoptosis en células malignas. Dada la importancia de estos receptores en el mantenimiento de la homeostasis del Sistema Inmune, se ha relacionado la aparición de SNP con la susceptibilidad a padecer Enfermedades Autoinmunes.

Evaluar la influencia del polimorfismo rs20575 en el gen del TRAILR1 en la respuesta al tratamiento con infliximab en AR y EA



MATERIAL Y MÉTODOS

Población a estudio

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Servicio de Medicina Reumática
BANCO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS
 Nº 006 23 23 00
 Responsable: Dr. José García Salazar

Apellido: _____
 Nombre: _____
 Nº DNI: _____
 Nº S.S.: _____

USO DE MATERIAL BIOLÓGICO PARA INVESTIGACIÓN

Este documento tiene como objeto solicitar su autorización escrita para la donación de parte de una muestra sanguínea, con el fin de usar dicha muestra en investigación biomédica relacionada con su enfermedad e incorporar la misma a un Banco de Muestras Biológicas que existe en el Centro. Se garantiza que los datos únicamente serán de uso científico para intentar mejorar el diagnóstico y el tratamiento de su enfermedad, así como de la de otros pacientes. El avance de la medicina necesita de la investigación científica y la investigación necesita de tejidos humanos normales y patológicos.

La finalidad es de obtener tejidos humanos que no sea necesario para el diagnóstico de los pacientes a las investigaciones.

DESCRIPCIÓN DEL PROCESO

Parte de esta muestra biológica será recogida de manera idéntica para su utilización en Investigación Biomédica, pasando a formar parte del Biobanco del Hospital.

Estas muestras podrán ser utilizadas por otras instituciones científicas, nacionales y extranjeras, dentro de proyectos de investigación debidamente aprobados por las autoridades científicas y comités de ética.

La información referente a la muestra será confidencial a fin de mantener la confidencialidad en su utilización según la legislación vigente. El Hospital le garantiza el correcto procesamiento de sus datos de forma investigadora que utilicen estas muestras no tengan acceso a su identidad.

Si fuera necesario acceder a esos datos recogidos en su Historia Clínica, se realizará por persona autorizada por el Hospital.

La cesión de tejido para investigación es voluntaria y gratuita y nunca será objeto de pago de ningún tipo. Se unirá beneficio al que correspondiera al avance de la Medicina en beneficio de la.Si que ha sido beneficiario en este proceso.

Los protocolos de actuación definidos para esta colaboración con la investigación serán los correspondientes Comités de Ética e Investigación Clínica del Hospital.

EFFECTOS SECUNDARIOS

El uso de este tejido no implica ningún riesgo, ni modifica el tratamiento a realizar, salvo que en caso de tener los procedimientos idénticos para el diagnóstico normal del proceso.

**87 pacientes
(47 AR y 40 EA)
50,1±15,6 años**

**40,2%
hombres**

**59,8%
mujeres**

- ❖ Criterios de Inclusión: Pacientes AR/EA que iniciaran tratamiento con infliximab y participación voluntaria en el estudio (Consentimiento informado)
- ❖ Criterios de Exclusión:
 - Tratamiento con anti-TNF < 3 meses
 - < 18 años
 - Pacientes que denegaran autorización

Evaluación de la respuesta (3,6 y 12 meses)

❖ AR: EULAR

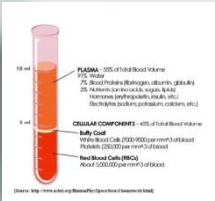
Actividad según DAS 28 (VSG)	DAS final	Mejoría en el DAS 28 desde el valor basal		
		<1,2	>1,6 y ≤1,2	≤ 0,6
Remisión	<2,6	Buena Respuesta	Respuesta Moderada	No Respuesta
Actividad leve	<3,2			
Actividad moderada	>3,2 y ≤5,1			
Actividad severa	>5,1			

❖ EA: % Mejoría del BASDAI (20, 50 o 70%)

Estudio farmacogenético

SANGRE
(Tubo de bioquímica)

Centrifugación



PRETRATAMIENTO DE LA MUESTRA

Extracción de DNA

Salting out
(Sistema Maxwell 16)



Cuantificación

Absorbancia UV
(Biophotometer de Eppendorf)

Congelación de la muestra

DISCRIMINACIÓN ALÉLICA POR SONDAS KASPAR



PCR competitiva alelo específica empleando la tecnología FRET (PCR a tiempo real)



RESULTADOS

GRUPO	Respuesta		GENOTIPO		P*
			GC+GG (%)	CC (%)	
AR-EULAR (N=47)	3 meses	NR	8 (30,8)	1 (6,3)	0,0437
		BR/MR	18 (69,2)	15 (93,7)	
	6 meses	NR	13 (50)	3 (20)	0,058
		BR/MR	13 (50)	12 (80)	
	12 meses	NR	9 (36,0)	7 (50)	0,3951
		BR/MR	16 (64,0)	7 (50)	
%BASDAI (N=40)	3 meses	NR	9 (32,1)	2 (33,3)	0,9550
		BASDAI≥RP	19 (67,9)	4 (66,7)	
	6 meses	NR	6 (21,4)	0	0,4157
		BASDAI≥RP	22 (78,6)	4 (100)	
	12 meses	NR	6 (22,2)	1 (25)	0,6623
		BASDAI≥RP	21 (88,8)	3 (75)	

Respuesta al tratamiento según asociación de los genotipos GC+GG frente a CC del polimorfismo TRAILR1 rs20575 en pacientes con AR y EA a los 3, 6 y 12 meses.

GRUPO	Respuesta		GENOTIPO		P*
			CC+CG (%)	GG (%)	
AR-EULAR (N=47)	3 meses	NR	6 (17,7)	3 (37,5)	0,2415
		BR/MR	28 (82,3)	5 (62,5)	
	6 meses	NR	13 (38,2)	3 (27,3)	0,5029
		BR/MR	21 (61,8)	8 (72,7)	
	12 meses	NR	15 (46,9)	1 (9,1)	0,015
		BR/MR	17 (53,1)	10 (90,9)	
%BASDAI (N=40)	3 meses	NR	6 (21,4)	5 (83,3)	0,003
		BASDAI≥RP	22 (78,6)	1 (16,7)	
	6 meses	NR	3 (11,5)	3 (50)	0,046
		BASDAI≥RP	23 (88,5)	3 (50)	
	12 meses	NR	5 (20)	2 (33,3)	0,4131
		BASDAI≥RP	20 (80)	4 (66,7)	

Respuesta al tratamiento según asociación de los genotipos CC+CG frente a GG del polimorfismo TRAILR1 rs20575 en pacientes con AR y EA a los 3, 6 y 12 meses.

GRUPO	Respuesta		GENOTIPO		p*
			ALELO C (%)	ALELO G (%)	
AR-EULAR (N=47)	3 meses	NR	7 (14,0)	11 (32,4)	0,044
		BR/MR	43 (86,0)	23 (67,6)	
	6 meses	NR	16 (32,7)	16 (48,5)	0,1503
		BR/MR	33 (67,3)	17 (51,5)	
	12 meses	NR	22 (47,8)	10 (31,2)	0,1405
		BR/MR	24 (52,2)	22 (68,8)	
%BASDAI (N=40)	3 meses	NR	8 (23,5)	14 (41,2)	0,0972
		BASDAI≥RP	26 (76,5)	20 (58,8)	
	6 meses	NR	3 (9,7)	9 (26,5)	0,0760
		BASDAI≥RP	28 (90,3)	25 (73,5)	
	12 meses	NR	6 (20,7)	8 (24,3)	0,4898
		BASDAI≥RP	23 (79,3)	25 (75,7)	

Respuesta al tratamiento por alelos del polimorfismo TRAILR1 rs20575 en pacientes con AR y EA a los 3, 6 y 12 meses.

❖ AR+EA (n=87)

- Genotipos (BR/MR): CC 86,4%, CG 77,5%, GG 42,9%
CC 13,6%, GG 42,9%, GG 57,1 (p= 0,011)
- Asociación de genotipos (NR): CC+CG/GG: 19,4/57,1 (p=0,0037)
- Por alelos (NR): G 36,8%/ C 17,9% (p=0,007)

CONCLUSIONES

- ❖ LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTI-TNF α CON INFLIXIMAB EN PACIENTES CON AR Y EA ESTÁ INFLUENCIADA POR LOS GENOTIPOS DEL POLIMORFISMO rs20575.
- ❖ ESTE EFECTO SE HA OBSERVADO A DIFERENTES TIEMPOS DE SEGUIMIENTO (3 Y 6 MESES)
- ❖ LA IDENTIFICACIÓN DE ESTE POLIMORFISMO PODRÍA SER ÚTIL EN EL MANEJO CLÍNICO DE PACIENTES CON AR Y EA TRATADOS CON INFLIXIMAB.