

21. Mutación del gen LRP6 como causa de osteoporosis en una familia

Puente Ruiz N, Vega Pajares AI, Fernández Luna JL, Riancho JA
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

Introducción: Algunas mutaciones de genes implicados en la vía Wnt, como los co-receptores LRP5/6 están relacionadas con enfermedades monogénicas que cursan con una densidad mineral ósea (DMO) marcadamente anormal y generalmente se transmiten de forma recesiva. Sin embargo, el papel de las variantes en estos genes en la osteoporosis de inicio temprano más leve no está claro. El propósito de este estudio fue describir la correlación genotipo-fenotipo en una familia con osteoporosis y una variante patogénica de LRP6.

Pacientes y resultados: Se estudió una mujer premenopáusica de 44 años con dolor lumbar crónico y una DMO baja (puntuaciones Z: -2,8 en la columna lumbar, -1,4 en el cuello femoral y -1,2 en la cadera total). Se excluyeron las causas secundarias de osteoporosis. Los marcadores de remodelado (PINP y CTX) estaban en la zona inferior

del rango normal. La secuenciación de un panel de genes relacionados con los huesos reveló una mutación del gen LRP6 (p.Arg360His) en heterocigosis. La frecuencia poblacional de la variante es de 1/8.000 y los predictores bioinformáticos sugirieron un impacto negativo sobre la función de la proteína. También estudiamos a otros 5 miembros de la familia (2 hombres y 3 mujeres; rango de edad 40-87 años). Dos de ellos también eran heterocigotos con un alelo mutado, mientras que los otros 3 individuos no portaban la mutación. Las puntuaciones Z medias fueron más bajas en los individuos portadores de la mutación que en los sujetos con genotipo normal (columna -1,8 frente a -1,1; cuello de fémur -1,4 frente a 0,0; cadera total -1,2 frente a 0,1), siendo estadísticamente significativas las diferencias en la cadera.

Conclusiones: Las mutaciones heterocigotas del gen LRP6 pueden tener un impacto significativo en la DMO. Quizás esos pacientes podrían ser candidatos preferenciales para terapias contra la osteoporosis como el romosozumab cuya diana es la vía Wnt.

22. Papel de P y parathormona (PTH) sobre la expresión de LGR4 y sus ligandos

Fernández Villabrille S¹, Martín Carro B¹, Martín Vírgala J¹, Alonso Montes C¹, Rodríguez Santamaría MM², Fernández Martín JL¹, Carrillo López N¹, Martínez Arias L¹, Naves Díaz M¹, Cannata Andía J¹, Panizo S¹
1 U.G.C. de Metabolismo Óseo del Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). RICORS2040 (Kidney Disease)-ISCIII. Universidad de Oviedo; 2 Bioterio de la Universidad de Oviedo. Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA)

Introducción: En la enfermedad renal crónica grado 4 y 5 (ERC 4-5) se produce una elevación importante de fósforo (P) sérico, parathormona (PTH) y reducción de masa ósea. El sistema RANK/RANKL/OPG/LGR4 es esencial en el proceso de formación y resorción ósea. Leucine-rich repeat-containing G protein-coupled, (LGR4), nuevo receptor del ligando del receptor -activador for nuclear factor κB (RANKL)-, aumenta la formación de hueso a través de la inhibición de la diferenciación osteoclástica. Además, mediante sus ligandos R-spondinas (Rspos) activa la vía Wnt/β catenina, sistema fundamental para la formación de hueso. El objetivo del presente estudio fue averiguar el impacto de P y PTH elevados sobre osteoblastos a través de estudiar la expresión de LGR4, osteoprotegerina (OPG), RANKL y Rspos.

Material y método: Las células UMR106 (osteoblastos murinos), se expusieron durante 48h a las 3 siguientes condiciones: 1) P (3 mM), 2) PTH (10-8 M) y 3) combinación de P (3 mM) + PTH (10-8 M). Se determinó la

expresión génica mediante RT-qPCR de RANKL, OPG, LGR4 y Rspos.

Resultados: 1) El aumento de P disminuyó la expresión génica de LGR4 (control: 1,01 [0,96-1,03] vs P: 0,35 [0,29-0,37], p<0,001), de Rspo1 (control: 0,98 [0,96-1,05] vs P: 0,57 [0,36-0,69], p<0,01), de Rspo4 (control: 1,00 [0,97-1,02] vs P: 0,29 [0,17-0,34], p<0,001) y aumentó OPG (control: 1,00 [0,92-1,06] vs P: 4,17 [3,05-5,80], p<0,001). 2) PTH aumentó la expresión génica de LGR4 (control: 1,01 [0,96-1,03] vs PTH: 1,34 [1,25-1,52], p<0,05), RANKL (control: 0,99 [0,95-1,03] vs PTH: 2,92 [2,20-3,49], p<0,001), Rspo1 (control: 0,98 [0,96-1,05] vs PTH: 1,88 [1,69-2,06], p<0,001), Rspo2 (control: 0,98 [0,93-1,07] vs PTH: 1,59 [1,30-2,13], p<0,001), Rspo3 (control: 0,97 [0,93-1,06] vs PTH: 1,54 [1,34-1,98], p<0,001) y Rspo4 (control: 1,00 [0,97-1,02] vs PTH: 3,90 [3,50-4,23], p<0,001).

3) La combinación de P y PTH disminuyó la expresión de LGR4 (control: 1,01 [0,96-1,03] vs P+PTH: 0,58 [0,40-0,61], p<0,01) y aumentó la de RANKL (control: 0,99 [0,95-1,03] vs P+PTH: 1,86 [1,38-2,20], p<0,01), OPG (control: 1,00 [0,92-1,06] vs P+PTH: 2,44 [1,64-4,61], p<0,001) y Rspo3 (control: 0,97 [0,93-1,06] vs P+PTH: 1,93 [1,19-2,39], p<0,001).

Conclusiones: El descenso en la expresión de LGR4, Rspo1 y Rspo4 son variaciones que inhibirían la osteogénesis. Por el contrario, el aumento de LGR4 y sus ligandos (RANKL y Rspos) secundario a la adición de PTH inducirían señales osteogénicas.

El descenso de LGR4 tras la combinación de P y PTH inhibiría la respuesta osteogénica, a su vez, el aumento de RANKL estimularía la osteoclastogénesis y la resorción ósea. Estos cambios podrían explicar, al menos parcialmente, el descenso de masa ósea.

23. Ateromatosis carotídea y densidad mineral ósea en artritis reumatoide

Naranjo Hernández A, Pamies C, Erausquin C, Francisco F, Rodríguez Lozano C, Santana F, Rúa Figueroa I, Cáceres L, Ojeda S, Quevedo JC
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr Negrín

Introducción: Se ha descrito asociación entre osteoporosis (OP) y eventos cardiovasculares (CV) en población general. Nos propusimos analizar la asociación entre masa ósea y ateromatosis carotídea en pacientes con AR.

Método: Estudio de diseño transversal. Las variables recogidas, además de datos demográficos, el tiempo de evolución de la artritis fueron los siguientes: factores de riesgo y eventos CV (infarto de miocardio, ictus) presencia de placas de ateroma en ecografía carotídea, densidad mineral ósea (DMO) y tratamientos previos para la artritis y para la OP.

Resultados: Se incluyeron 146 pacientes (tabla). Se observaron placas de ateroma en 85 pacientes (58%). La DXA mostró OP en 34 pacientes (23%), osteopenia en 78 (53%) y fue normal en 36 (23%).

Los pacientes con placa de ateroma tenían mayor tiempo de evolución de la AR (p<0,001), uso de biológicos (p<0,001), mayor IMC (p<0,01), y mayor porcentaje de diabetes (p=0,05). En el análisis multivariante permanecieron significativos la duración de la AR (p=0,001), el mSCORE (p=0,004) y el uso de biológicos (p=0,01). Sin embargo, la DMO promedio no fue diferente entre los grupos (tabla).

Los pacientes con evento CV previo presentaron valores de DXA más bajos en cuello femoral (p=0,02 ajustado por edad y terapia biológica).

Conclusiones: La presencia de placa de ateroma en carótida de pacientes con AR se asoció a una mayor duración de la enfermedad y al uso de terapia biológica. Hemos encontrado asociación significativa entre OP y eventos CV previos, pero no entre OP y ateromatosis subclínica.

Tabla 1.- Características de los pacientes y comparativa de los casos con y sin placa de ateroma en carótida. Los datos se expresan como media (DE) o N (%).

	Todos los pacientes	Pacientes con placa de ateroma (n=85)	Pacientes sin placa de ateroma (n=61)	p
Edad en años	59 (9)	59 (9)	59 (9)	0,95
Sexo, mujeres	127 (86,9)	76 (89,4)	51 (83,6)	0,30
Características de la AR				
Años de evolución	13 (11)	16,2 (11)	11,5 (10)	0,000
FR o CCP positivos	112 (76,7)	62 (72,9)	50 (81,9)	0,20
Biológico en algún momento	49 (33,6)	38 (44,7)	11 (18,0)	0,001
DMARD en algún momento	139 (95,2)	82 (96,4)	57 (93,4)	0,39
Glucocorticoides en algún momento	105 (73,4)	61 (71,7)	44 (72,1)	0,98
Glucocorticoides durante >3 meses	75 (51,3)	49 (57,6)	26 (42,6)	0,07
Riesgo cardiovascular				
IMC	27,9 (5,7)	29,0 (6,2)	26,5 (4,7)	0,009
HTA	61 (41,8)	38 (44,7)	23 (37,7)	0,39
Diabetes	19 (13,0)	15 (17,6)	4 (6,5)	0,05
Dislipemia	34 (23,7)	23 (27,1)	11 (18,1)	0,20
Fumador	45 (30,8)	26 (30,5)	19 (31,1)	0,94
Antecedente familiar CV de 1er grado	34 (23,3)	22 (25,8)	12 (19,6)	0,38
Eventos CV previos	4 (2,7)	2 (2,3)	2 (3,2)	0,73
mSCORE	2,1 (3,3)	2,7 (3,9)	1,2 (2,0)	0,005
Densitometría ósea				
BMD lumbar g/cm ²	0,89 (0,14)	0,90 (0,13)	0,89 (0,15)	0,70
BMD cuello femoral g/cm ²	0,71 (0,12)	0,70 (0,12)	0,71 (0,12)	0,75
Diagnóstico DXA				
osteoporosis	34 (23,3)	19 (22,3)	15 (24,5)	
osteopenia	78 (53,4)	46 (54,1)	32 (52,4)	0,93
normal	34 (23,2)	20 (23,5)	14 (22,9)	
Bisfosfonato antes de la DXA actual	35 (24,0)	25 (29,4)	10 (16,3)	0,07