FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA

POLIMORFISMOS GENÉTICOS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE ARTRITIS REUMATOIDE.

Integrantes:
ANDRÉS EDUARDO CONGREVE AUBAZARTT
CARLA ANDREA MEDINA REYES
EDUARDO ANDRÉS PUENTES INOSTROZA

Profesor Guía:
T.M. SEBASTIÁN ANDRÉS GUTIÉRREZ VEGA

Sede Concepción

ÍNDICE DE CONTENIDOS:

RESUMEN……7

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN. 8

CAPITULO II. MARCO TEORICO 10

2.1 DEFINICIÓN DE LA ARTRITIS REUMATOIDE..... 10

2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA ARTRITIS REUMATOIDE..... 11

2.3 PATOGÉNESIS DE LA ARTRITIS REUMATOIDE:..... 11

2.4 FACTORES DE RIESGO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE: 12

2.5 Diagnostico de la artritis reumatoide……...13

2.6 GENÉTICA EN LA ARTRITIS REUMATOIDE. 15

2.7 DEFINICIÓN DEL VEGF: 16

2.8 GEN VEGF Y LA ARTRITIS REUMATOIDEA: 17

2.9 POLIMORFISMOS GENÉTICOS Y SNPS: 17

CAPÍTULO III. HIPÓTESIS. 19

CAPÍTULO IV. OBJETIVO 19

4.1. OBJETIVO GENERAL. 19

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS. 19

CAPITULO V. METODOLOGÍA..... 20

5.1. DISEÑO 20

5.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA..... 20

5.3. BASE DE DATOS..... 21

5.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS ARTÍCULOS. 21

5.4.1. Criterios de inclusión. 21

5.4.2. Criterios de exclusión. 21

5.5. EXTRACCIÓN DE DATOS..... 22

CAPÍTULO VL. RESULTADOS..... 23

6.1. RESULTADO DEL PROCESO Y SELECCIÓN DE PUBLICACIONES CIENTÍFICAS. 23

6.2. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD 25

6.3. Estudios o publicaciones científicas seleccionados 26

6.4. ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO RS3025039 Y LA SUSCEPTIBILIDAD A AR 31

6.5 Asociación entre el polimorfismo SNP rs1570360 y la susceptibilidad a AR……35

CAPITULO VII DISCUSION. 40

CAPITULO VIII CONCLUSIONES. 43

SUGERENCIAS……44

CAPÍTULO IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. 45

CAPITULO X ANEXOS. 53

10.1. CARTA DE ACEPTACIÓN PROFESOR GUÍA..... 53

10.2. CARTA AUTORIZACIÓN PROFESOR TUTOR. 54

10.3. PUBLICACIONES IDENTIFICADAS 55

10.4 PUBLICACIONES CIENTIFICAS SELECCIONADAS 59

Índice Contenido de Tablas

TABLA 2.1: Índice DAS-28 ……. 14
TABLA 2.2: Subtipos de VEGF y sus funciones…….. 16
TABLA 6.1: Publicaciones científicas seleccionadas……. 27
TABLA 6.2: Comparación de las características clínicas de los genotipos del rs3025039 en población egipcia…… 31
TABLA 6.3: Comparación de las características clínicas de los genotipos del rs3025039 en poblacion iraní…….. 32
TABLA 6.4: Distribución de haplotipos en los polimorfismos -2578,-1154.-634.-936 del gen VEGF……... 36
TABLA 6.5: Distribución de genotipos y frecuencias alélicas del SNP VEGF-1154 en población polaca…… 37

Índice de Figuras

FIGURA 6.1: Resultado del proceso y selección de publicaciones científicas…….. 23
FIGURA 6.2: Escala Newcastle-Ottawa (NOS)…….. 25

Indice de Gráficos

GRAFICO 6.1: Genotipos del factor VEGFA rs3025039 en relación al Anti-CCP y FR en pacientes con AR…….. 30
GRAFICO 6.2: Curvas de supervivencia libre de enfermedad estratificada por el VEGF rs3025039…….. 33
GRAFICO 6.3: Distribución de frecuencias de genotipos VEGFA en pacientes seropositivos y seronegativos a FR…… 34
GRAFICO 6.4: Asociación entre el polimorfismo del gen VEGF y hallazgos clínicos de pacientes con AR…….. 35
GRAFICO 6.5: Variación nivel expresión de VEGF sérico en pacientes con AR y control…….. 38

RESUMEN:

Título: POLIMORFISMOS GENÉTICOS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE ARTRITIS REUMATOIDE.

Antecedentes: La etiología completa de la artritis reumatoide (AR) sigue sin estar clara. Además de las contribuciones de factores infecciosos, hormonales y ambientales, varias líneas de evidencia han sugerido que la enfermedad tiene una base genética. Los polimorfismos genéticos de nucleótido único (SNPs) ubicados en el gen VEGF pudieran constituirse en marcadores genéticos que puedan conllevar a una identificación anticipada de riesgo de AR. El propósito de la presente revisión sistemática fue hacer una recopilación de información de diferentes artículos científicos enfocados en evaluar el efecto y la relación de los SNPs del gen VEGF con la susceptibilidad a AR.

Objetivo: Determinar la relación de los polimorfismos genéticos del factor de crecimiento endotelial vascular frente a la aparición temprana y actividad pronóstica de la artritis reumatoide

Metodología: Se realizo una revisión sistemática cualitativa en las bases de datos científicas: PubMed, ResearchGate y ScienceDirect, donde se examinaron artículos científicos entre 2000-2022, seleccionando los que cumplieron los criterios de inclusión.

Conclusión y Resultados: Se revela una tendencia de asociación entre SNP rs3025039 del gen VEGF y un mayor riesgo de AR, además de que el genotipo TT para este SNP puede representar un factor de susceptibilidad genético potencial y el SNP rs1570360 de VEGF-1154 G/A para el alelo menor A podría estar asociado con la reducción del riesgo de AR y un mejor pronóstico de la enfermedad.

PALABRAS CLAVES: Polimorfismo, artritis reumatoide, VEGF, susceptibilidad, mutación, inflamación. Nucleótido único

CAPITULO I. INTRODUCCIÓN.

El propósito de esta revisión sistemática profundiza en la relación de los polimorfismos genéticos tipo SNPs para el factor endotelial vascular (VEGF) asociados a artritis reumatoide(AR) respondiendo a la pregunta ¿Cuál es el papel de los polimorfismos genéticos del gen VEGF y su influencia en la susceptibilidad de la artritis reumatoide?, ya que la detección temprana a través de marcadores genéticos para la artritis reumatoide puede permitir emitir un diagnóstico con resultados significativos para evaluar con precisión clínica la enfermedad, evitando así el progreso de esta patología logrando optimizar la remisión con un tratamiento personalizado en la farmacodinamia del paciente según la genética que tenga logrando reducir los síntomas al mínimo, ya que algunos pacientes siguen siendo refractarios al tratamiento y continúan experimentando un deterioro articular progresivo con limitaciones funcionales o incluso mortalidad prematura. (Rego Pérez, 2009)

El gen específico del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) humano está localizado en el cromosoma 6p12 que es uno de los miembros angiogénicas más potentes el cual es liberado por las células inflamatorias en los vasos sanguíneos producto de un daño provocado, los niveles circulantes de VEGF tanto en suero sanguíneo como líquido sinovial tienden a aumentar significativamente en pacientes con artritis reumatoide. (Massardo, 2008)

Existen variantes genéticas dentro del gen VEGF conocidas como polimorfismos genéticos o mutaciones que se han asociado a la producción irregular de la proteína VEGF y se han informado que está involucrado en la susceptibilidad a varios trastornos autoinmunitarios como en lupus y psoriasis (A. Kuryliszyn, 2007) que pueden ser críticos en el desarrollo de las enfermedades angiogénicas. (Han, 2004).

Algunos de los polimorfismos SNPs asociados para enfermedades con patogenias vasculares por ejemplo VEGF-1154G/A(rs1570360), VEGF-2578A/C(rs699947), VEGF+405(rs2010963), que surgen de la expresión vascular de distintas proteínas las

cuales se han asociado a la susceptibilidad de la AR (Malkiewicz,2016), sin embargo estos hallazgos son controvertidos, ya que hay autores que afirman que un polimorfismo es un factor de riesgo para AR y otros autores que dicen que es protector para el mismo, la existencia de una correlación de los SNP del gen VEGF y la susceptibilidad de AR, sigue siendo controversial (Sallam,2021).

CAPITULO II. MARCO TEORICO

Se ha buscado comprender la artritis reumatoide desde diferentes perspectivas, es por esto que inicialmente para entender cada una de ellas, se deben definir algunos conceptos claves para el desarrollo del tema en estudio dentro de los cuales se encuentran: artritis reumatoide y sus criterios diagnósticos, polimorfismos genéticos, y la VEGF.

2.1 Definición de la artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad reumática crónica que se caracteriza por la afectación de las articulaciones periféricas (manos, pies, muñecas, hombros, codos, caderas y rodillas). En las que se produce dolor, inflamación tisular, secundaria a la inflamación de la membrana sinovial y rigidez que se incrementa por sobre todo por la mañana o después de períodos prolongados de reposo (Lozano,2001).

Los estudios en familias indican que el desarrollo de la AR está fuertemente influenciado por el componente genético. Actualmente, se conocen aproximadamente 100 loci asociados no sólo con la susceptibilidad, sino también con la gravedad, la actividad y la respuesta al tratamiento de la AR; entre ellos se encuentran genes que codifican para el antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II, PTPN22, STAT4, CTLA4, TRAF1, PADI4, FCRL 3, TNFAIP3, TNF-α y miARN, entre otros (A. Rodríguez, 2016).

2.2 Epidemiología de la artritis reumatoide

La artritis reumatoide afecta aproximadamente al 1% de la población general. Se han reportado diferencias en la prevalencia en los países industrializados: llega a afectar al 0.5-2%, con una incidencia de 12- 200 casos por cada 100,000 habitantes. La relación entre hombres y mujeres es de (2-3:1) y la edad pick de aparición es entre los 30 y los 55 años, aunque puede presentarse a cualquier edad (Carmona,2002).

Algunos de los países con mayor prevalencia son Canadá (0,90%), India (0,75%), Italia (0,41%). Para el caso puntual de América Latina, México y Argentina presentan una prevalencia más alta con el 1,6% y 0,94% respectivamente, por su parte, Perú (0,55%), Brasil (0,46%) y Venezuela (0,4%) presentan las cifras menos significativas. Entre tanto, el 40,09% de los casos incidentes tiene edades que fluctúan entre los 50 a 64 años. En los hombres, la mayor frecuencia estuvo entre los 60 a 64 años, mientras que las mujeres se encuentran entre los 55 a 59 años (Delgado,2006).

2.3 Patogénesis de la artritis reumatoide:

La patogenia de la AR es compleja y en ella intervienen diferentes poblaciones celulares implicadas en la respuesta inmune innata y adquirida. En su patogenia participan células residentes en la membrana sinovial, como los sinoviocitos B de estirpe fibroblástica o macrófagos, las células inflamatorias provenientes de la sangre como los linfocitos T, los linfocitos B y los monocitos. Todas ellas contribuyen a la transformación agresiva del fenotipo de los sinoviocitos B y al desarrollo de un intenso infiltrado inflamatorio cuyo resultado final es la destrucción del cartílago y del hueso subcondral. (Sánchez, 2011)

La activación de las células T CD4+ son el punto de partida en la cascada de fenómenos pro inflamatorios, con una gran producción de citosinas y proliferación celular que se propagan de forma sostenida en patologías como la AR, en donde se presencia una inflamación crónica muy activa capaz de destruir los tejidos articulares, principalmente

en la membrana sinovial donde comienza la proliferación de células que se filtran provenientes de la sangre como los propios linfocitos T y sus subtipos como linfocitos B. Dentro de otra línea celular los monocitos se diferencian en macrófagos y osteoclastos activando a los condrocitos articulares. En este medio se producen grandes cantidades de citosinas pro inflamatorias como la interleucina (IL)-1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF) entre muchas otras (Lozano,2001).

Las células B producen también auto anticuerpos como el factor reumatoide o los anticuerpos anti péptidos citrulinados. Todo lo cual conduce a la destrucción no sólo de la membrana sinovial, sino también del hueso subyacente y del cartílago articular (Sánchez, 2011).

2.4 Factores de riesgo de la artritis reumatoide:

Aunque la etiología de la AR no se conoce completamente, se ha documentado que la interacción entre diferentes factores genéticos de baja intensidad y diversos factores ambientales como el cigarrillo, hormonas sexuales, agentes bacterianos que estimulan la respuesta inmunológica, como virus y bacterias, que influyen directamente en su patogénesis. Diversas evidencias han demostrado que las alteraciones genéticas, principalmente del tipo polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), localizados en genes que producen proteínas y ARN no codificantes (específicamente miARN), regulan la respuesta inmunológica innata, adaptativa y son el principal factor de riesgo genético involucrado en la AR.

2.5 Diagnóstico de la Artritis reumatoide:

Existen diversos exámenes, algunos de estos estudios de carácter serológicos en los que un médico puede solicitar para apoyar el diagnóstico de la artritis reumatoide. Las pruebas serológicas que eligen los profesionales dependen de los síntomas de los individuos y el resultado de un exhaustivo examen físico (Nall, 2021).

- Proteína C reactiva: Es una proteína producida por el hígado, que se expresa por sobre los niveles normales y permite afirmar que existe una respuesta del organismo a inflamaciones agudas o crónicas en presencia de algún trauma o respuesta inflamatoria.
  (valor de referencia <0,3 mg/dl).

- Factor Reumatoide: Es un auto anticuerpo que responde a los niveles de inflamación que causa la AR. La cantidad de anticuerpos en la sangre aumenta cuando se detectan sustancias extrañas: como bacterias, auto anticuerpos, por el contrario, atacan a las proteínas propias de nuestro cuerpo.
  (valor de referencia < 15 UI/ml)

- Anticuerpos anti péptidos cíclicos citrulinados(anti-CCP): El organismo produce normalmente citrulina como parte del metabolismo del aminoácido arginina. Sin embargo, en las articulaciones de los pacientes con artritis reumatoide (AR) esta conversión puede ocurrir a un ritmo mayor. La citrulina cambia la estructura de las proteínas y puede desencadenar una respuesta inmune, produciendo autoanticuerpos contra las proteínas de las articulaciones (anti-CCP). La prueba de los anticuerpos CCP ayuda a diagnosticar la AR y puede ser útil para identificar las formas de AR que progresan más rápidamente.
  (valor de referencia < 20 UI/ml)

- Velocidad de sedimentación globular (VSG): El análisis de velocidad de sedimentación mide la distancia que recorren los glóbulos rojos en una hora al descender en un tubo de ensayo. Mientras más descienden los glóbulos rojos, mayor será la respuesta inflamatoria del sistema inmunitario.
  (valor de referencia 0 a 23 mm/h)

Además de los hallazgos en laboratorio existen índices que permiten calcular y estimar la gravedad de la artritis reumatoide y la remisión de esta patología.

- DAS28: Es un índice que calcula el recuento de articulaciones dolorosas y la velocidad de sedimentación globular (VSG) o proteína C reactiva (PCR) que aportan, valores referentes para cada una de ellas, entre un 35-40% del valor DAS28 en tanto que el recuento de articulaciones tumefactas y la valoración global del paciente que aportan sólo un 15%, respectivamente (Belmonte M.A, 2008).

DAS28 <2.6:	Remisión
DAS28 >=2.6 y <= 3.2:	Actividad de la enfermedad baja
DAS28 >3.2 y <=5.1:	Actividad de la enfermedad moderada
DAS28 >5.1:	Actividad de la enfermedad alta

Tabla 2.1: Índice DAS28.

Fuente: Louis Bollecker (2019)

2.6 Genética en la Artritis reumatoide.

Se establecen 98 genes asociados a esta patología. Además, utilizando herramientas bioinformáticas, se evidenció que los descubrimientos acerca de la base genética de las enfermedades complejas podrían contribuir, no sólo al conocimiento de la base biológica, sino también al desarrollo de terapias eficaces (Castro, 2017).

Estudios realizados en familias y gemelos han mostrado la importancia que juegan los genes en la AR. La prevalencia de esta enfermedad en familiares de primer grado (donde hay un afectado con AR) es considerablemente mayor que en la población en general, aun cuando la AR no se transmite en las familias con alta frecuencia. Se han asociado diversos genes que codifican proteínas, así como ARN no codificantes que participa en la respuesta inmunológica innata y adaptativa en la patogénesis de la AR. Entre estos genes se encuentran diversos alelos del complejo antígeno leucocitario (HLA) de clase I, II y III, citosinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y metaloproteasas (Sanchez,2011).

Los genes de HLA -I y II son altamente polimórficos, codifican para proteínas de superficie celular heterodiméricas y tienen como función primaria unirse a péptidos propios o extraños y presentar a los linfocitos T CD8+ y CD4+, respectivamente. Algunos estudios (Soumaya, 2012) han sugerido que el HLA-DQ es el principal locus del complejo mayor de histocompatibilidad asociado con artritis reumatoide donde se ha demostrado la relación entre el HLA-DR4 con la aparición de erosiones, la positividad del factor reumatoide, la aparición de manifestaciones extra articulares y una elevada afinidad por los péptidos cíclicos citrulinados, que puede indicar el pronóstico de artritis en el comienzo de la enfermedad y que los alelos HLA-DRB1 modulan la predisposición siendo permisivos o protectores (Delgado,2006).

2.7 Definición del VEGF:

El factor de crecimiento del endotelio vascular o VEGF, es una molécula clave en la regulación de la proliferación de las células endoteliales. Promueve la proliferación, migración y supervivencia de estas células, así como su permeabilidad vascular (Bravo, 2017). El VEGF participa en varias condiciones fisiológicas y patológicas, que incluyen desarrollo del embrión, vasculogénesis, hematopoyesis temprana, ovulación, reparación de heridas, psoriasis, endometriosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, degeneración macular neo vascular del ojo relacionada con la edad, enfermedades inflamatorias crónicas y tumores (Maroutti, 2007).

El VEGF representa una familia de 5 tipos distintos de factores pro angiogénicas, pero con distintas funciones según su especificidad química. En artritis reumatoide frecuentan los tipos A y C.

SUBTIPOS DE VEGF Y SUS FUNCIONES

Subtipo de VEGF	*Mecanismo de acción*
VEGF-A	Angiogénesis tumoral y fisiológica
VEGF-B	Vasculogénesis y activación de enzimas invasivas en células endoteliales
VEGF-C	Linfangiogénesis y angiogénesis tumoral
VEGF-D	Angiogénesis
VEGF-E	Mitosis de células endoteliales y angiogénesis

NOTA: VEGF: Factor de crecimiento de endotelio vascular.

Tabla 2.2 Subtipos de VEGF y sus funciones.

Fuente: P. Khosravi Shahi, A. del Castillo Rueda, G. Pérez Manga (2008)

2.8 Gen VEGF y la artritis reumatoidea:

El factor de crecimiento endotelial vascular es el factor angiogénico más potente producido por las células endoteliales en respuesta al daño articular autoinmune producido en un inicio, el gen VEGF es quien regula la expresión de este factor angiogénico el cual está ubicado en el cromosoma 6p11.2 y cubre 14kb de longitud con ocho exones y siete intrones. Se ha encontrado que el gen VEGF es altamente polimórfico y se ha informado más de 30 polimorfismos de un solo nucleótido(SNP) para esta enfermedad. Este gen es correlacionado a distintos parámetros de la enfermedad, como la actividad de esta, el daño articular y la discapacidad funcional (Dai Huang,2019).

2.9 Polimorfismos genéticos y SNPs:

Los estudios genéticos humanos analizan tanto la influencia de nuestro genotipo (composición genética), como la de nuestro fenotipo (características observables en los individuos). Los genes tienen rasgos complejos, y su herencia está basada en la combinación de múltiples genes, la influencia, el entorno, y las interacciones del entorno genético se consideran predisponentes para su desarrollo (Iniesta, 2005).

Existen variaciones en la estructura de los genes (<1% de la población) que son conocidas como mutaciones; las más frecuentes (>=1%) son conocidas como polimorfismos. Las diferentes formas que puede adoptar un polimorfismo reciben el nombre de alelos, como, por ejemplo, el gen de la Proteína desacoplante del exón 8 (UCP2 exón 8) que tiene dos alelos en común, el alelo inserción (Ins) y el Deleción (Del) este tiene tres posibles de combinaciones genéticas: Del/Del, Del/Ins o Ins/Ins. La localización de un alelo particular dentro del cromosoma es denominada “locus”.

Los diferentes tipos de polimorfismos pueden incluir: La presencia o ausencia de todo un tramo de ADN, la duplicación de ADN, patrones que se repiten de ADN y el cambio de un simple par de bases (bp), llamado polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) que

es el tipo más común de polimorfismos. Algunos SNPs afectan a partes en el gen (exones), que se codifican para el producto del gen en (proteínas), liderando o no un cambio en la secuencia de aminoácidos de la proteína resultante, mientras que otros SNPs ocurren en la región no codificante de los cromosomas, pero pueden influir en la función del gen, como, por ejemplo, controlando la producción de proteínas (Iniesta, 2005)

Debido al elevado número de SNPs, los sistemas más comunes de nomenclatura son una asignación de números con el prefijo “rs” (para referirse al SNP) como por ejemplo el rs659366m para nombrar a la UCP2 866G/A. Ya que son responsables de la mayor parte de las variaciones genéticas y han sido objetivo de varios estudios que se encargan de conocer la variante del alelo de un SNP que es más frecuente en alguna población y de esa manera relacionarlo con algún estado de salud empeorado. Con esto podríamos decir que un SNP están relacionado con algún cambio a nivel fisiológico.

CAPÍTULO III. HIPÓTESIS.

La evaluación del mRNA del factor de crecimiento endotelial vascular VEGF tiene una alta relación en la susceptibilidad de la artritis reumatoidea.

CAPÍTULO IV. OBJETIVO

4.1. OBJETIVO GENERAL.

“Determinar la relación de los polimorfismos genéticos del factor de crecimiento endotelial vascular frente a la aparición temprana y actividad pronóstica de la artritis reumatoide.”

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Relacionar las frecuencias genotípicas y alélicas observadas en los polimorfismos tipo SNP de VEGF de las poblaciones más estudiadas mediante técnicas de detección molecular con el nivel de susceptibilidad a artritis reumatoidea.

2. Identificar los polimorfismos tipo SNP de VEGF que han adquirido más relevancia en su interrelación con los parámetros de diagnóstico VSG, PCR, DAS28, factor reumatoide, anti-CCP y los niveles séricos de VEGF.

CAPITULO V. METODOLOGÍA.

5.1. DISEÑO

En esta revisión sistemática de carácter cualitativa que se realiza en la Universidad Nacional Andrés Bello, durante el periodo de tiempo transcurrido entre abril y julio del año 2023.

La metodología utilizada en la presente investigación es de carácter cualitativa y descriptiva de casos y cohorte en pacientes con artritis reumatoide, la investigación se concentra en la recolección de datos sin medición numérica, para responder la pregunta de investigación en el proceso de interpretación, es decir, se obtienen a partir del análisis, evaluación e interpretación de publicaciones científicas confiables y coherentes en base al diagnóstico molecular.

5.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La formulación de la ecuación de búsqueda para las bases de datos que se asocia a las principales variables de las palabras clave de esta investigación es polimorfismos o nucleótido único y como segunda variable la artritis reumatoide asociada a VEGF.

Español:

TITLE-ABS-KEY ("polimorfismos" OR "nucleótido único") AND TITLE-ABS-KEY ("VEGF" AND "artritis reumatoidea").

Inglés:

TITLE-ABS-KEY ("polymorphism" OR "single nucleotide") AND TITLE-ABS-KEY ("VEGF" AND "rheumatoid arthritis").

5.3. BASE DE DATOS

La búsqueda de información se realizó en distintas plataformas, estas albergan las principales fuentes de las publicaciones científicas con una base de datos de calidad con filtros coherentes a la investigación y publicaciones de alto impacto científico: Pubmed, ScienceDirect y ResearchGate.

5.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DE LOS ARTÍCULOS.

5.4.1. Criterios de inclusión.

- Publicaciones científicas sobre genética de artritis reumatoidea.
- Documentos sobre la VEGF en artritis reumatoidea.
- Estudios en humanos de casos y control de cohorte prospectivo.
- Publicaciones científicas entre el período de 2000 al 2022
- Estudios cuyo idioma sea inglés o español.

5.4.2. Criterios de exclusión.

- Estudios y casos con datos basados en otro tipo de mutaciones genéticas que no sea VEGF.
- Estudios cuya población de muestra presente alguna patología clínica de base diferente de AR.

5.5. EXTRACCIÓN DE DATOS

La recolección de información se realizó por medio de tablas que contienen las características de cada artículo, clasificadas según año, nombre, autores, país de origen, polimorfismo estudiado y descripción de los principales hallazgos. A su vez se recolectaron y expusieron los valores más significativos en cuanto a niveles séricos de las principales pruebas clínicas para diagnóstico de AR y las frecuencias de los genotipos según la gravedad del cuadro de AR, de acuerdo a los hallazgos de cada artículo para establecer semejanzas y diferencias según los resultados encontrados.

En primera instancia se realizó una búsqueda general de potenciales artículos o papers científicos según las palabras claves definidas en las bases de datos mencionadas, para proceder a su selección se leyeron los resúmenes de cada documento y en caso de ser necesario profundizar en artículos completos, con el fin de decidir si la información contenida está o no relacionada con nuestro objetivo general.

Para realizar la selección de extracción de datos se debió tener en cuenta los diferentes criterios de inclusión y exclusión anteriormente mencionados que definirán una correcta agrupación de información. Además, se analizan las referencias científicas de cada documento seleccionado para sustentar más la información encontrada.

CAPÍTULO VI. RESULTADOS

6.1. RESULTADO DEL PROCESO Y SELECCIÓN DE PUBLICACIONES CIENTÍFICAS.

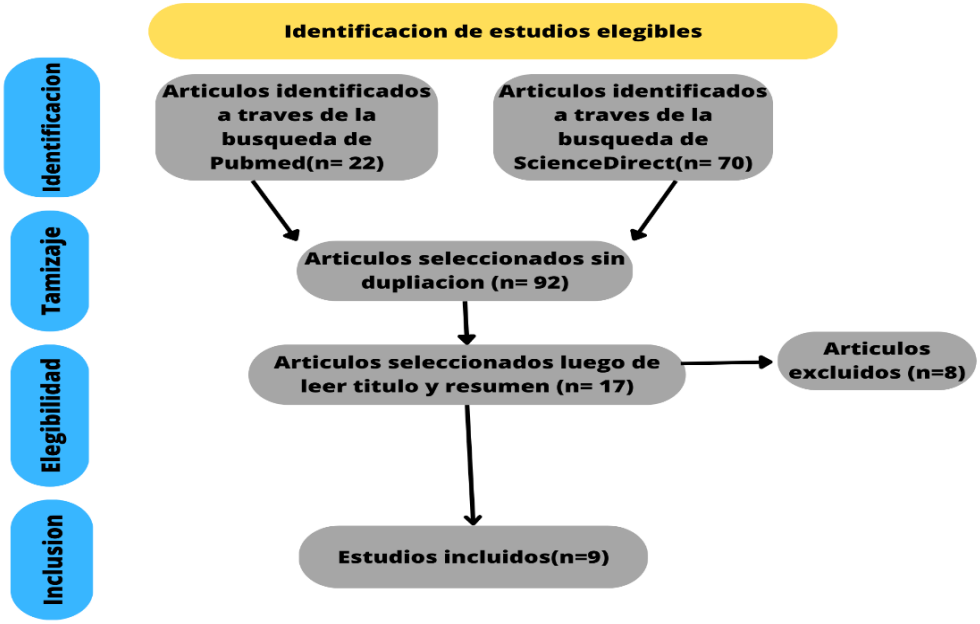


Figura 6.1 Flujograma seguido para la selección de publicaciones científica

Fuente: Elaboración propia.

A continuación, se explican cada una de las fases del proceso se ejemplifican en el diagrama de flujo de la selección de estudios elegibles para la presente revisión sistemática.

- **Primera fase:** Se realizó una búsqueda exhaustiva de los artículos seleccionados a través de las siguientes palabras claves: VEGF, *genetic polymorphism*, *vascular endothelial growth factor;* tras esta búsqueda se hallaron 1734 artículos de nuestro posible interés en la base de datos PUBMED y 1069 en ScienceDirect que son las 2 fuentes más utilizadas para nuestro propósito, siendo la primera la más precisa.

- **Segunda fase:** A partir de esto se seleccionaron los años de publicación del estudio según los criterios de inclusión y se agregó a la búsqueda la palabra clave rheumatoid arthritis junto a las palabras anteriores confeccionadas previamente, de manera que la búsqueda en PUBMED se redujo a 22 artículos científicos y en ScienceDirect se redujo a 70 artículos científicos.

- **Tercera fase:** De los artículos científicos seleccionados se estudiaron los resúmenes y luego de eso se excluyeron principalmente por tener otro gen o marcador genético distinto de la VEGF como objetivo de búsqueda y también por ser otro polimorfismo genético de otra enfermedad distinta a la artritis reumatoide, también de tener un enfoque distinto de nuestro objetivo planteado. Se llegó a 17 artículos en total de las bases de datos consultadas para ser estudiadas y leídas por completo.

- **Cuarta fase:** Finalmente de los 17 artículos seleccionados quedaron excluidos 8 de ellos por tener un contenido insuficiente en los datos o por pertenecer a otro marcador genético distinto del objetivo pero que estaba relacionado con la artritis reumatoide, quedando en total 9 artículos científicos para la revisión cualitativa.

6.2. Evaluación de la calidad

Aplicando la puntuación de calidad de la escala Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad de cada estudio elegible. La evaluación de calidad válida constaba de tres parámetros, incluidos la selección, la comparabilidad y la exposición. Las puntuaciones de las NOS oscilaron entre 0 y 9 estrellas. Los estudios con una puntuación NOS de cinco o más se consideraron de calidad moderada a alta, mientras que los estudios con una puntuación NOS inferior a cinco se consideraron de baja calidad.



	Selection				Comparability		Outcome			
Study	Repre-sentative of the exposed cohort	Selec-tion of external control	Ascertain-ment of exposure	Outcome of interest not present at the start of the study	Comparability of cohorts: Main factor	Comparability of cohorts: Additional factor	Assessment of outcomes	Sufficient follow-up time[a]	Adequacy of follow-up	Total (9/9)
A.Sallam y otros	★	★	★	★	★		★	★	★	7
M.Mahmoodi y otros	★	★	★	★	★		★	★	★	8
Rabab M y otros	★	★	★	★	★		★		★	7
S.W Han y otros	★	★	★	★	★		★			6
Jin-Ping Yi y otros	★	★	★	★	★		★	★	★	8
Chengqian.D y otros	★	★	★	★	★		★	★		7
A.Paradowska y otros	★	★	★	★	★		★	★	★	8
Y.Chen y otros	★	★	★	★	★		★			6
A.V Shevchenko y otros	★	★	★	★	★		★			6

Figura 6.2: Escala Newcastle-Ottawa (NOS)

Fuente: Elaboración Propia

6.3. Estudios o publicaciones científicas seleccionados

En la presente investigación se realizó una recopilación de información de diferentes bases de datos como ResearchGate, Pub-med y Science-direct, en las cuales se encontraron un total de 17 artículos científicos que estaban asociados directamente con estudios de metodología de tipo: caso y control de SNPs relacionados a AR mediante detección de PCR-RFLP. Los SNPs que fueron identificados son localizados en diferentes poblaciones de todo el mundo a través de estos artículos científicos, que se encuentran relacionados a las poblaciones tanto asiática y caucásica principalmente. Los países en los que se realizaron los estudios elegibles incluyeron: Egipto, Irán, Corea del Sur, China, Rusia, Polonia y el Reino Unido.

El número de estudios en la investigación determina si hay algún gen o afectación genética que esté asociado al desarrollo de AR que va en aumento y es amplio en su contenido, detectando estudios de asociación genético a los genes que modulan las respuestas de las citoquinas pro inflamatorias (IL-1, -6, -8, -15, -17, -18, -23, TNF-α), y otros genes como PADI4,VAV1,HLA por nombrar algunos, sin embargo existen muchos genes implicados en la fisiopatología de desarrollo de esta enfermedad autoinmune en donde se hace el énfasis en los mecanismos patológicos tanto inflamatorios como inmunológicos que gatillan la inflamación sinovial.

En esta oportunidad el gen de la VEGF tiene un vínculo potencial con las enfermedades autoinmunes e inflamatorias, esto ha dado lugar para que surjan estudios de asociación sobre polimorfismos de VEGF que alteran la expresión sérica de VEGF, en cuanto a cantidad de estudios encontrados respecto a este gen en particular fue muy reducido el número de artículos, llegando a un número de 17 artículos científicos que estaban ligados al gen de la VEGF en AR y se destaca la importancia del estudios genéticos como estos para contribuir en la detección temprana de la AR al relacionarlos con las lesiones sinoviales y la actividad de la enfermedad.

El **análisis de los papers** encontrados (los cuales eran todos estudios tipo casos y control), se realizó por medio de la confección de antecedentes en donde se mostraba que por lo bajo un estudio de este tipo evaluaba de 3 a 5 polimorfismos tipo SNP distintos en conjunto, luego buscaban identificar después por medio de la genotipificación por PCR-RFLP, las distintas frecuencias alélicas presenten en los genotipos variados mostrados de la muestra en cuestión para establecer diferencias entre los controles sanos y los pacientes con AR, esto quiere decir que hay tendencias localizadas según el genotipo y su relación medible con los parámetros clínicos reumatológicos en suero sanguíneo, la relación de la mutación SNP que logre mostrar una alteración ya sea más alta o más baja que los controles sano del estudio respectivo, localizara una tendencia de un efecto agresivo o protector para el estudio enfermedad de la AR.

Mediante el siguiente cuadro de artículos científicos encontrados, en donde se sintetiza el país de origen de la muestra, la población, junto con los polimorfismos secuenciados y analizados los cuales fueron relacionados con sus parámetros clínicos reumatológicos (definidos en el marco teórico), que están en un apartado de descripción de hallazgos para resumir el principal hallazgo del estudio en cuestión. Para luego, después de la confección de los polimorfismos que tenga mayor discusión y aparición en los distintos artículos analizados, nos dieron un punto de partida para poder sintetizar las mutaciones más puntuales según su número, ya que del total de artículos que están, hay aproximadamente un total 30 polimorfismos SNP para el gen VEGF distintos y solo buscamos las más relevantes y discutidas por los autores de los distritos artículos científicos.

N°	Autor y año de publicación	Título del articulo	País	Polimorfismo de estudio y muestra	Fuente de datos	Descripción de hallazgos
1	A.Sallam , Bassant S.Saad, Mona A. El Wassefy and Basma A. EL Kady(2021)	Effect of vascular endothelial growth factor gene polymorphisms on disease activity in rheumatoid arthritis	Egipto	SNP rs3025039 gen VEGF en una población caucaisca	Revista médica Egyptian Rheumatology and Rehabilitation	El SNP rs3025039 de VEGF tiene un mayor riesgo de AR. El genotipo TT puede ser un factor de susceptibilidad y CC protector potencial para AR
2	Majid Mahmoodi, Sohelia Sobhani, Massoumeh Akhlaghi (2019)	Study of vascular endothelial growth factor A gene polymorphisms in association with Iranian rheumatoid arthritis patients	Irán	Tres SNP de rs2010963, rs833061 y rs3025039 gen VEGF-A en una población caucasica	ELSEVIER	El SNP rs833061 de VEGF se asoció con aumento de factor reumatoide en de los pacientes con AR
3	Rabab M.Bakry, Samia M.Hassan, Rabab A.Mohammed , Enas A. Ablelaleem (2021)	Significance of vascular endothelial growth factor (VEGFA)-1154 G/A gene polymorphism (rs1570360) in rheumatoid arthritis patients	Egipto	SNP rs1570360 (-1154 G/A) gen VEGF-A en una población caucasica	Revista médica Egyptian Rheumatology and Rehabilitation	El alelo menor A del SNP rs1507360 (-1154 G/A) podría estar asociado con la reducción del riesgo de AR y un mejor pronóstico.
4	S.W Han, G.W. Kim, J.S.Seo, S.J.Kim(2004)	VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis	Corea del Sur	SNP rs1570360(-2578C/A, -1154G/A, -634C/G y 936C/T) del gen VEGF-A en una	Revista médica de la British Society of Rheumatology	De los 4 SNP, solo el polimorfismo rs1570360(-936C/T) está asociado con el desarrollo de AR.

				población asiática		
5	Jin-Ping Yi, Yu-Zhang Wu , Nan Yu , Zhi-Wu Yu(2016)	VEGF Gene Polymorphisms Affect Serum Protein Levels and Alter Disease Activity and Synovial Lesions in Rheumatoid Arthritis	China	SNP rs833070 (G/A) y rs3025030 (G/C) del gen VEGF-A en una población asiatica	Revista médica Medical Science Monitor	SNP rs833070 genotipo AA se asoció estrechamente con una alta actividad de la enfermedad y rs3025030 se asoció como protector para AR.
6	Chengqian Dai, Shu-Jui Kuo, Sung-Lin Hu, Chun-Hao Tsai(2019)	VEGF-C Gene Polymorphisms Increase Susceptibility to Rheumatoid Arthritis	China	SNP rs7664413, rs11947611, rs1485766, rs2046463 y rs3775194 del gen VEGF-C en una población asiática	Revista médica International Journal of General Medicine	SNP rs11947611 genotipo A/G juega un rol protector para AR
7	Agnieszka Paradowska-Gorycka, Andrzej Pawlik, Katarzyna Romanowska-Prochnicka (2016)	Relationship between VEGF Gene Polymorphisms and Serum VEGF Protein Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis	Polonia	SNP -1154 A/G (rs1570360), -2578 A/C (rs699947) y634 G/C (rs2010963) del gen VEGF-A en una población caucásica	Revista científica PLOS ONE	SNP rs1507360(-1154 A/G) y rs699947(-2578 A/C) pueden ser un factor de susceptibilidad para AR.

8	Y. Chen, D.L Mattey (2012)	Age at onset of rheumatoid arthritis: association with polymorphisms in the vascular endothelial growth factor A (VEGFA) gene and an intergenic locus between matrix metalloproteinase (MMP) 1 and 3 genes	Reino Unido	SNP rs699947(A/C), rs833061(C/T), rs2010963(G/C), rs3025039(C/T) del gen VEGF-A en una población caucásica	Revista médica Clinical and Experimental Rheumatology	El alelo T del SNP rs3025039 se asoció con un inicio más temprano y de riesgo de la AR.
9	A. V. Shevchenko, Maksim Korolev, Vladimir Konenkov (2017)	Polymorphism in the regulatory regions –C2578A and +C936T of the vascular endothelial growth factor (VEGF-A) gene in Russian women with	Rusia	SNP (rs699947)-2578/C, (rs3025039)-936/T del gen VEGF-A en una población caucásica	Revista médica Therapeutic archive journal	Se mostró que la variante alélica T del SNP rs3025039 se asocia con un mayor riesgo de aparición temprana de la AR.

Tabla 6.1 Publicaciones científicas seleccionadas.

Fuente: Elaboración propia

6.4. Asociación entre el polimorfismo rs3025039 y la susceptibilidad a AR

De los artículos relacionados con el estudio y análisis del SNP rs 3025039, tres autores concuerdan que este polimorfismo se asocia con un mayor riesgo de aparición temprana de la AR y que específicamente la variante alélica T juega un rol de riesgo mayor que otras variantes para la susceptibilidad de esta enfermedad.

De acuerdo con el estudio de (Sallam, 2021) en el que se efectuó un análisis de 80 pacientes con AR de rango etario 47,8 ± 10,7 años, en el que el alelo T de SNP rs3025039 estuvo presente en el grupo de AR con mayor frecuencia que en el grupo de los controles (22,5% v/s 10%). Por su parte el alelo C es menos frecuente en el grupo AR que en los controles (77,7% v/s 90%). Esta diferencia fue significativa(p=0,002).

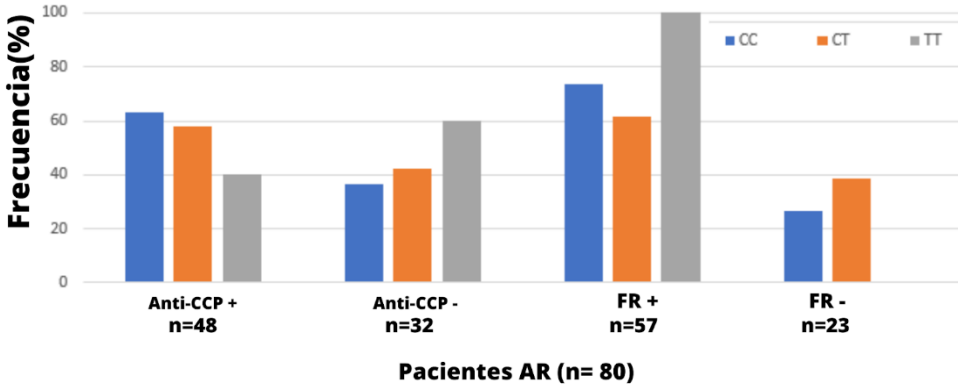


Gráfico 6.1: Genotipos del factor VEGFA rs3025039 en relación al Anti-CCP y FR en pacientes con AR

Fuente: Articulo Effect of vascular endothelial growth factor gene polymorphisms on disease activity in rheumatoid arthritis (2021)

El genotipo homocigoto (CC) se encontró en el 61,2% de los pacientes y en el 82,5% de los controles, el genotipo homocigoto (TT) se encontró en el 6,3% de los pacientes y en el 2,5% de los controles y el genotipo heterocigoto (CT) se encontró en el 32,5% de los pacientes y el 15% de los controles. Esta diferencia fue significativa (p=0,011).

Hallazgos Clínicos	CC	CT	TT	valor p
Anti-CCP + (frecuencia)	31 (63,3%)	15 (57,7%)	2 (40%)	0.0574
Anti-CCP - (frecuencia)	18 (36,7%)	11 (42,3%)	3 (60%)	0.0574
Duración AR (años)	8.1 ± 3.3	8.4 ± 3.0	8.8 ± 4.4	0.878
DAS-28 VSG	3.6 ± 1.3	4.2 ± 1.4	5.4 ± 0.9	0.003
FR + (frecuencia)	36 (73.5%)	16 (61.5%)	5 (100%)	0.189
FR – (frecuencia)	13 (26,5%)	10 (38,5%)	0 (0%)	0.189
PCR (mg/dl)	25.7 ± 10.5	28.3 ± 13.3	35.5 ± 8.8	0.162
VSG (mm/hora)	46.5 ± 15.3	56.2 ± 20.0	75,0 ± 20.6	<0.001

Tabla 6.2: Comparación de las características clínicas de los genotipos del rs3025039 en población egipcia

Fuente: Articulo Effect of vascular endothelial growth factor gene polymorphisms on disease activity in rheumatoid arthritis (2021)

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, la VSG fue significativamente mayor en el alelo T que en el alelo C (p<0,001). Además, fue mayor en el genotipo TT que en los genotipos CT y CC siendo más bajo en el genotipo CC (p<0,001). El genotipo de los pacientes con AR no difirió significativamente en cuanto a FR (p=0,189) y anti-PCCh (p=0,574).

El índice de actividad compuesto DAS-28 fue significativamente mayor en el alelo T que en el C (p=0.004) y fue significativamente mayor en el genotipo TT que en los genotipos CT y CC siendo menor en el genotipo CC (p=0.003). La duración de la enfermedad, la duración de la rigidez matutina no mostró diferencias significativas entre los genotipos de los pacientes con AR.

La investigación de (Mahmoodi,2019) se realizó con una muestra de 300 pacientes con AR con una edad media de 49,84 ± 10,49, en los cuales se evaluaron 3 polimorfismos incluyendo el rs3025039 en el cual se observó que el alelo T tenía una frecuencia similar en pacientes con AR y en sujetos control (p=0.71). El genotipo CT se distribuyó por igual entre los pacientes con AR y los sujetos control (p=0.96) y el genotipo TT indicó una frecuencia casi similar en los casos de AR y en el grupo control (p=0.54), tanto el modelo de herencia dominante como el recesivo indicaron frecuencias similares entre pacientes como controles y las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Hallazgos Clínicos	CC	CT	TT	valor p
VSG(mm/h)	18.41 ± 13.11	18.91 ± 17.98	19.14 ± 19.28	0.968
Factor reumatoide(UI/ml)	83.29 ± 93.99	61.54 ± 75.47	119.8 ± 90.26	0.212
Anti-CPP(UI/ml)	126.40 ± 204.55	105.63 ± 166.73	328.12 ± 497.25	0.075
DAS-28	2.95 ± 1.15	2.94 ± 2.89	2.89 ± 1.19	0.842

Tabla 6.3: Comparación de las características clínicas de los genotipos del rs3025039 en población irani

Fuente: Articulo Study of vascular endothelial growth factor A gene polymorphisms in association with Iranian rheumatoid arthritis patients (2019)

En cuanto a los hallazgos de laboratorio, la VSG no varió según el genotipo presentado tanto para CC, CT y TT (p=0.968), el FR fue mayor en el genotipo TT que los demás (p = 0.212), el anti-PCCh también fue mayor en el genotipo TT (p = 0.75) y el DAS-28 que no mostró variación entre los genotipos presentados (p = 0.842).

En el análisis de (Ying Chen, 2012) en el que se realizó con 413 pacientes caucásicos con AR, informo del alelo T (CT+TT) en rs3025039 el cual se asoció con un inicio más temprano de la AR por parte del alelo T en comparación con el genotipo CC.

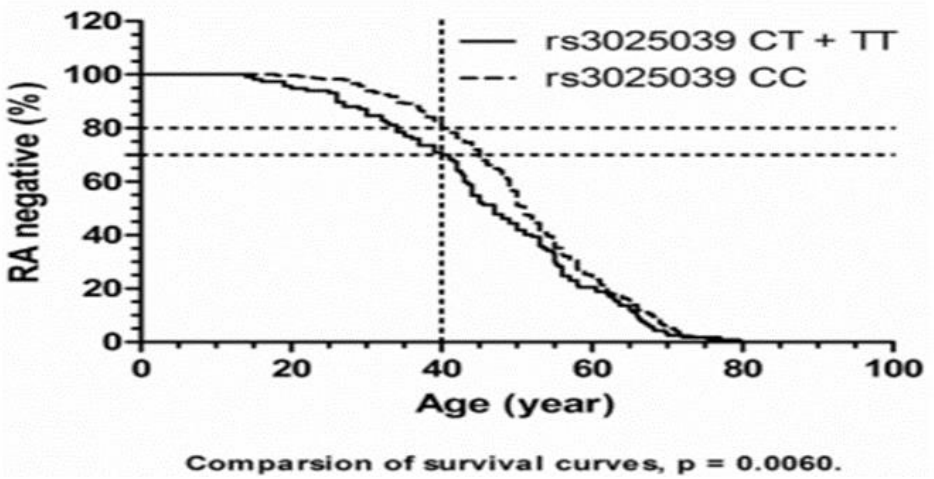


Gráfico 6.2: Curvas de supervivencia libre de enfermedad estratificada por el VEGF rs3025039

Fuente: Articulo Age at onset of rheumatoid arthritis: Association with polymorphisms in vascular endothelial growth factor A (VEGFA) gene (2012)

De acuerdo a la curva de supervivencia para rs3025039 del alelo T contra CC, se muestra que el inicio de la enfermedad es el tiempo de supervivencia libre, se desprende de la curva que el riesgo de AR a cualquier edad para un paciente que presenta el alelo T fue mayor que para un paciente con el genotipo CC y además que la probabilidad de aparición temprana de la enfermedad (<40 años) se asoció al alelo T con un mayor riesgo en comparación al genotipo CC. (p = 0.0060).

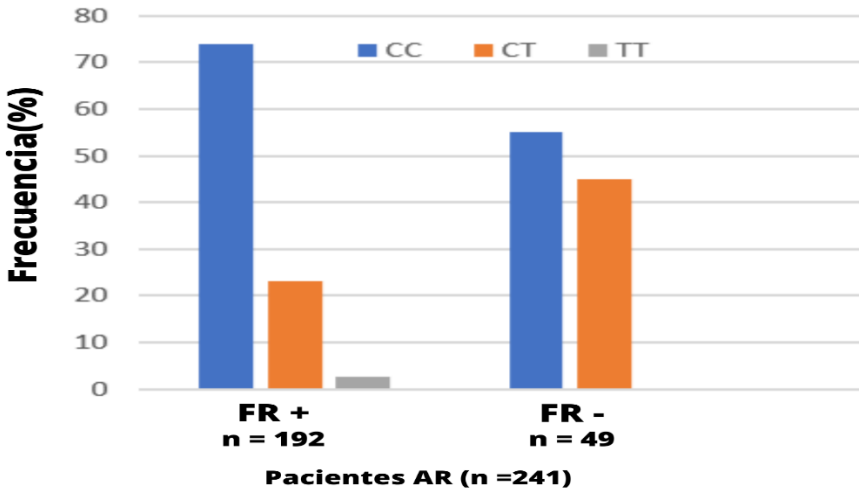


Gráfico 6.3: Distribución de frecuencias de genotipos VEGFA en pacientes seropositivos y seronegativos a FR

Fuente: Articulo Polymorphism in the regulatory regions –C2578A and +C936T of the vascular endothelial growth factor (VEGF-A) gene in Russian women (2017)

En el estudio de Av.Shevchenko que se realizó en una población rusa a 257 pacientes mujeres con AR de edad media 52,4 años, se analizó el polimorfismo de nucleótido único VEGF+936 de la región rs3025039 del gen. Se reveló que existió un aumento en la frecuencia del genotipo VEGF+936CT y una disminución de frecuencia de genotipo VEGF + 936CC en pacientes seronegativos a FR con AR en comparación con los controles sanos (p = 0,017) y en donde aumenta más el genotipo CC en pacientes seropositivos (p = 0,004).

6.5 Asociación entre el polimorfismo SNP rs1570360 y la susceptibilidad a AR

En el estudio de Rabab (2022) se realizó una evaluación clínica a 50 pacientes de edad media 44,2 ± 12,1 años que estaban diagnosticados con AR y se investigó sobre la detección de VEGFA – 1154G/A del rs1570360. Hubo una asociación significativa entre el SNP con anti-CCP y FR ya que el genotipo AA fue mayor en pacientes seronegativos al FR(p=0.002) en comparación con los seropositivos al FR(p=0.005) y no se encontró asociación entre el SNP con la edad (p=0.48) ni tampoco con la duración de la

enfermedad en términos de VSG(p=0.97) y PCR(p=1), se dice que el péptido citrulinado anti cíclico se puede utilizar como predictor clínico en pacientes con AR, lo que serviría como marcador pronóstico de destrucción articular, el alelo A menor de VEGFA-1154 SNP presentado en los genotipos tuvo un menor números de casos positivos de anti-CCP por lo que tendría un factor protector y un mayor pronóstico favorable para AR.

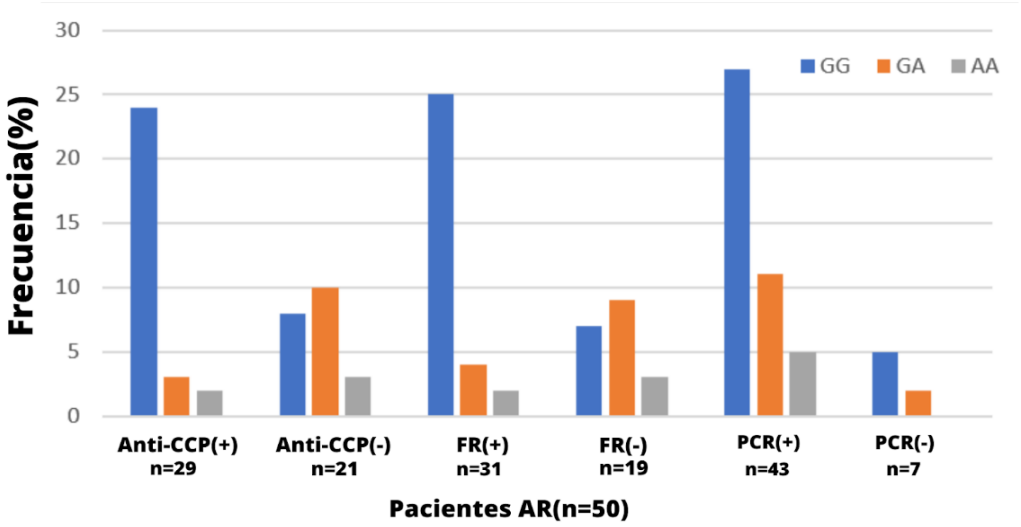


Gráfico 6.4: Asociación entre el polimorfismo del gen VEGF y hallazgos clínicos de pacientes con artritis

Fuente: Significance of vascular endothelial growth factor (VEGFA)-1154 G/A gene polymorphism (rs1570360) in rheumatoid arthritis patients (2022)

En el análisis de (SW Han, 2004) en una población coreana se estudiaron 4 polimorfismos del SNP rs1570360 VEGFA para detectar las regiones -2578, -1154,-634 y 936 en una población de 140 pacientes con AR y 149 del grupo control sano de edad media 46 años. En pacientes con AR se comparó la positividad del factor reumatoideo (FR), la duración de la enfermedad y la edad de inicio según el genotipo de cada polimorfismo. Estas características clínicas no fueron significativamente diferentes entre los genotipos de los cuatro polimorfismos.

−2578/−1154/−634/ 936 haplotype	RA, $n=280$	Controls, $n=298$	P value	Odds ratio (95% CI†)
CGCC	106	113	1.000	0.997 (0.713–1.396)
CGGC	67	94	0.051	0.683 (0.473–0.986)
AAGC	24	31	0.481	0.807 (0.461–1.413)
AGGC	17	19	0.865	0.928 (0.472–1.823)
AGGT	12	18	0.352	0.681 (0.322–1.441)
CGCT	33	14	0.003†	2.636 (1.379–5.037)
AAGT	17	6	0.018‡	3.076 (1.195–7.916)
CGGT	3	2	0.680	1.569 (0.260–9.459)
AGCC	1	1	1.000	1.042 (0.065–16.740)

Tabla 6.4: Distribución de haplotipos en los polimorfismos -2578,-1154.-634.-936 del gen VEGF

Fuente: Articulo VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis (2004)

Para los polimorfismos -2578,-1154 y -634 no hubo diferencias significativas entre los genotipos con el número de pacientes con una duración de la enfermedad de más de 12 años. En el análisis genético dominante, los portadores del alelo T fueron significativamente más frecuentes en la AR en comparación con los controles (p=0,004). Solo se demostró que las frecuencias de los portadores de los haplotipos susceptibles CGCT y AAGT fueron significativamente mayores en la AR (p<0.001) y que el alelo 936 T del gen VEGF se asocia con una mayor susceptibilidad a la AR debido a que la mayor frecuencia de portadores del alelo T en los haplotipos susceptibles.

En el trabajo de Agnieszka (2016) en que se examinaron 581 pacientes con AR y 341 controles sanos de edades entre 18 y 63 años, se realizó un estudio para 3 polimorfismos incluyendo el -1154 A/G (rs1570360), se determinó mediante un análisis comparativo entre los pacientes y controles con respecto a los niveles séricos de VEGF con los parámetros clínicos en pacientes con AR. Los genotipos de VEGF-1154 AA, AG y GG fueron significativamente más altos que los controles con los mismos genotipos.

Con respecto al -1154 A/G (rs1570360), los pacientes con AR mostraron una distribución de genotipo significativamente diferente en comparación con los sujetos control, bajo el modelo dominante la frecuencia de genotipo AG+GG fue significativamente mayor en pacientes con AR en comparación con los sujetos sanos(p=0,010).

Genotype		RA n (%)	Control n (%)	adjusted OR (95% CI)	p value
VEGF-1154 A/G					
Codominant	AA	131 (23%)	111 (33%)	1	-
	AG	301 (54%)	177 (52%)	1.23 (0.92–1.64)	0.159
	GG	127 (24%)	53 (16%)	1.24 (0.86–1.80)	0.251
Dominant	AA	131 (23%)	111 (33%)	1	-
	AG+GG	428 (77%)	230 (67%)	1.37 (1.08–1.75)	**0.010**
Recessive	AA+AG	432 (77%)	288 (84%)	1	-
	GG	127 (23%)	53 (16%)	0.90 (0.69–1.18)	0.450

Tabla 6.5: Distribución de genotipos y frecuencias alélicas del SNP VEGF-1154 en población polaca

Fuente: Relationship between VEGF Gene Polymorphisms and Serum VEGF Protein Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis (2016)

Los pacientes que portaban el haplotipo GCG o GCC de VEGF-1154 eran más susceptibles a la AR. Los genotipos AA+AG presentaban un mayor valor de casos con anti-CCP, VSG, DAS-28 y FR elevados en comparación al genotipo GG, pero estas asociaciones no fueron significativas. Solo, los niveles de VEGF mostraron una correlación positiva altamente significativa con el marcador inflamatorio PCR ($p = 0.005$).

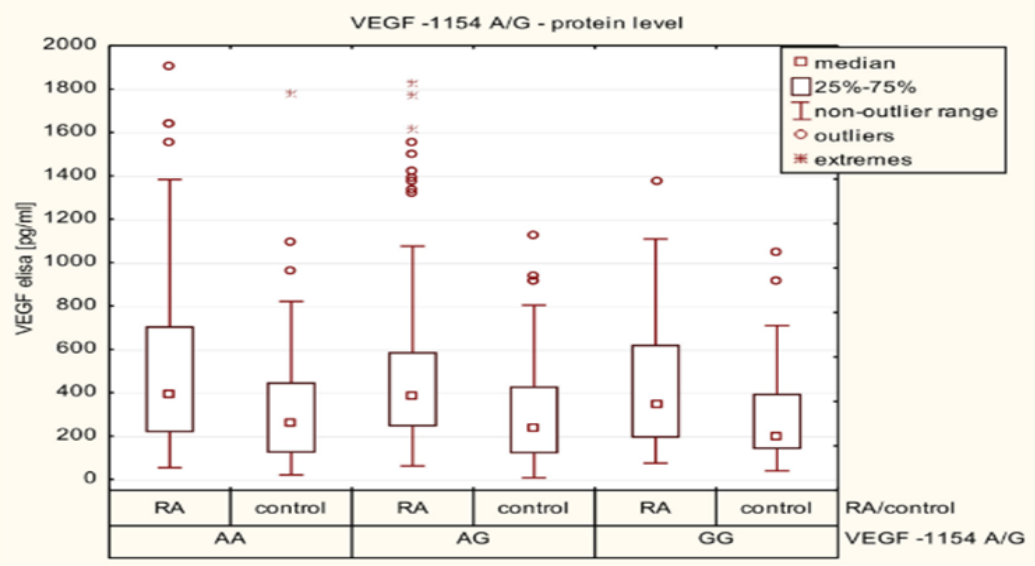


Gráfico 6.5: Variación nivel expresión de VEGF sérico en pacientes con AR y control

Fuente: Relationship between VEGF Gene Polymorphisms and Serum VEGF Protein Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis (2016)

Los niveles séricos de VEGF en pacientes con AR con -1154 genotipos AA,AG y GG aumentaron significativamente con respecto a los controles y también se correlacionaron con un marcador inflamatorio como la PCR, se aprecia que el genotipo AA tiene un mayor nivel sérico de VEGF que otras variantes.

CAPITULO VII DISCUSION.

La determinación de la predisposición genética para el desarrollo de AR es un desafío debido a la cantidad de factores que se ha estimado que contribuyen a la patogénesis de esta enfermedad en la que están genes HLA y no HLA implicados (Gough, 2007). Por esta razón, la región HLA es crucial para la resistencia o susceptibilidad del individuo frente a diferentes factores patogénicos, por otra parte, de la variación genética, puede ser explicada por alelos de riesgo no-HLA (Raychaudhuri, 2012). Ha habido un aumento exponencial en el número de genes asociados a AR en los últimos años, además del locus HLA-DRB, unos 46 loci de riesgo no-HLA han sido descritos a partir de estudios de asociación de genoma completo (GWAS), y los consiguientes meta-análisis, en su gran mayoría llevados a cabo en poblaciones caucásicas (Castro, 2017).

Tener un familiar de primer grado con alta incidencia familiar en AR es uno de los factores de riesgo más fuertes para desarrollar AR. Esto destaca el importante papel de los estudios genéticos en la detección temprana. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es unos de los factores más potentes en el desarrollo de la AR que parece ser responsable de la hipertrofia sinovial, edema, inflamación, reacciones condroliticas y osteolíticas (Maruotti, 2007).

Se relacionaron los resultados de polimorfismos SNP más frecuentes y discutidos entre autores de los artículos seleccionados, cabe destacar que existen varios SNP según país y etnia esto quiere decir que la susceptibilidad o protección a AR no solo se limita a un solo SNP determinado. Con respecto al SNP rs3025039 y la susceptibilidad a la AR, las frecuencias del alelo T según (Sallam, 2021) fueron significativamente mayores en los pacientes que en los controles lo que se relaciona con un alto nivel significativo de VSG por el genotipo TT, además del valor DAS-28 que fue mayor en el alelo T, que lo convierte

en un alelo de riesgo. El genotipo homocigoto (TT) y heterocigoto(CT) se encontró mas aumentado en los pacientes con AR que en los controles. El 80% de los pacientes con genotipo TT tenia grado 3 en escala de gravedad de AR.
Los resultados asociados al alelo T con respecto a este polimorfismo pudieran tener relación con una base autoinmunitaria en el mecanismo de los linfocitos T en su respuesta citotóxica que comparte con otras enfermedades de este mismo carácter como por ejemplo la tiroiditis autoinmune en la que también existen genes del espectro HLA que comparten características similares al alelo T del polimorfismo en cuestión pero que tiene su destrucción en los tirocitos (Rosa Iglesias,2015). Otro ejemplo es el de la diabetes tipo 1 que tiene su base autoinmunitaria también en una respuesta modulada por linfocitos T en la destrucción de los islotes pancreáticas, provocando la disminución de insulina (Iván Balic,2007). Esto es bastante interesante ya que se ha probado que las personas que tienen tiroiditis autoinmune o diabetes tipo 1 presentan un 50% de probabilidades de aumentar su riesgo de padecer AR, la relación entre este mecanismo autoinmunitario ligado a la respuesta patógena del linfocito T pudieran tener su origen en una base genética ligada al alelo T (Ulises Mercado,2018).

Con respecto a otro polimorfismo relevante de estudio de susceptibilidad a AR el SNP rs1570360, en donde Rabab en su estudio reveló que el alelo menor A es mayor en los sujetos control en comparación a los pacientes con AR, lo que implica que la presencia de este alelo puede suponer una reducción del riesgo de AR (Rabab, 2022). En este estudio hubo un número significativamente más bajo de casos positivos anti-CCP y una mayor tasa de casos negativos para FR con el alelo menor A de VEGF-1154, lo que se puede interpretar del alelo A es un factor protector y un pronóstico más favorable, que es consistente además con otros estudios en donde se postula que el VEGF-A-1154 genotipo AA está asociado a una disminución de la neo vascularización.

Los resultados asociados al alelo A de este SNP rs1570360 en particular se pueden explicar por varias postulaciones de otras enfermedades que tengan una base patológica similar a la AR pero desde el punto de vista de la neovascularización por ejemplo, el cáncer de células no pequeñas de pulmón que al igual que la AR comparte en su

fisiopatología similitudes, indico que para los genotipos AG y AA que están asociados a una baja expresión de VEGF y que la presencia del genotipo AA, está asociada a una disminución de la neovascularización (Ana Souto, 2015). También la presencia de este polimorfismo genético se asocia con un riesgo reducido de los factores de transcripción de desarrollo de cáncer de próstata (McCarron, 2002).

Sin embargo, Paradowska en la población polaca realizó un estudio en el que presentaron al alelo menor A de dos polimorfismos del rs1570360 en la posición 1154 A/G y 2578 A/C en VEGF como un factor de riesgo genético de AR para la población y en el que no se encontró diferencias significativas al comparar la distribución de las frecuencias de los alelos de VEGFA-1154 SNP y anti-CCP como marcador pronóstico, el mismo caso para la PCR. Además, los pacientes que portaban el haplotipo GCG o GCC de -1154/-2578/-634 eran más susceptibles a la AR lo que sugiere que el efecto del gen sobre el riesgo de la enfermedad puede no estar limitado a un solo SNP.

Según los resultados aquí expresados que están de acuerdo con algunos estudios, pero no consistente con otros, con respecto a las variantes genéticas ubicadas en el gen VEGF, las discrepancias entre los artículos pueden explicarse por la heterogeneidad genética de la artritis reumatoide, el origen étnico y el tamaño de la muestra de estudio. Se necesitan estudios adicionales con números más grandes de poblacion para validar la asociación.

Además, los alelos que se presentan comúnmente pueden tener baja intensidad y solo los efectos combinados de los genes de susceptibilidad, así como las interacciones genético-ambientales, pueden intervenir con la verdadera asociación entre el polimorfismo y la susceptibilidad de la enfermedad.

CAPITULO VIII CONCLUSIONES.

En conclusión se revela una tendencia de asociación entre el gen SNP rs3025039 del gen VEGF y un mayor riesgo de AR en una muestra de población caucásica, además de que el genotipo TT para este SNP puede ser un factor de susceptibilidad genética potencial para AR lo cual se ve reflejado en el aumento proporcional de VEGF en suero que conduce a la estimulación no natural de las células T, Macrófagos y células endoteliales para la producción de citocinas pro inflamatorias, así como para formar nuevos vasos sanguíneos, lo que implica la respuesta inmunitaria y la angiogénesis en la AR que lleva a la destrucción articular. Para la otra variante reportada del SNP rs1570360 de VEGF específicamente -1154 G/A, se revela que el alelo menor A podría estar asociado con la reducción del riesgo de AR y un mejor pronóstico de la enfermedad, ya que su presencia se asocia con seronegatividad no solo en AR si no en otras patologías en las que VEGF tiene presencia en la respuesta inmune. Por lo tanto, los polimorfismos del gen VEGF parecen ser un indicador potencial de actividad diagnóstica para los pacientes con AR, pudiendo detectar la enfermedad antes de que ocurre e iniciar el tratamiento con AINES, antinflamatorios, corticoides y fármacos antirreumáticos para frenar la destrucción ósea y articular, ya que los daños de AR pueden llegar a ser irreversibles. Finalmente, que además estas mutaciones puntuales de polimorfismos genéticos de una sustitución de una base nitrogenada por otra conducen a que el efecto transcripcional del material genético del individuo no tenga solo un efecto, si no que pueda ser multivariable en la expresión de sus proteínas puntuales, pudiendo ser una mutación que provoque un efecto patológico mas agresivo, una respuesta silente o una respuesta protectora. Nuestra variabilidad genética nos dota de características distintas para enfrentar una determinada enfermedad con base genética.

SUGERENCIAS

El estudio de polimorfismos genéticos como pudimos ver tiene una gran variabilidad dependiendo de la carga genética de la población, esto sumado al origen étnico y geográfico que posea la persona, no todos los SNP podrán ser generalizados para todo el mundo, si no que el catálogo de estos hallazgos debe hacerse según localización continental y a nivel nacional-poblacional básicamente, hay que tener en cuenta que para ser considerada una variante genética de una enfermedad para la categoría de polimorfismo genético, debe estar presente en mas del 1% de la población de la región.

Dicho eso, estudios como estos solo representan el hallazgo alélico de cierta variante polimórfica asociada a una expresión sérica alterada, el análisis para AR es variado no solo para el gen VEGF si no para todo el complejo inmunológico de genes como el HLA de la expresión de interleucinas, factor de necrosis tumoral y citoquinas por inflamatorias.

No hay estudios que hayan realizado la relación de los distintos fármacos empleados para el tratamiento de la AR como el metotrexato, certolizumab, etanercept con la farmacogenética de la población estudiada previamente. Esto podría determinar una tendencia a la respuesta al tratamiento empleado frente al SNP presentado, para poder llevar estos resultados a una base de datos, en donde se tengan bibliotecas genéticas con los primers y las sondas especiales para ir adquiriendo cada vez más información genética de la población que se desee obtener información y así facilitar mas el diagnostico molecular para verlo como un elemento de soporte en caso de querer determinar estudios de este tipo para esclarecer el pronostico de un individuo en particular, ya que las enfermedades autoinmunes como la AR tienen un gran origen en la carga genética y son de difícil pronostico generalmente, llegando a tener consecuencias irreversibles. Supondría un avance en materia en materia de salud publica el estudio de los polimorfismos genéticos para ayudar a la población.

CAPÍTULO IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Sallam, R. A., Saad, B. S., El Wassefy, M. A., & EL Kady, B. A. (2021). Effect of vascular endothelial growth factor gene polymorphisms on disease activity in rheumatoid arthritis. Recuperado el 02 de Abril de 2023, de Egyptian Rheumatology and Rehabilitation https://doi.org/10.1186/s43166-021-00098-7

Mahmoodi, M., Sobhani, S., Akhlaghi, M., Poursani, S., Jamshidi, A., Mostafaei, S., Aslani, S., Divsalar, K., & Mahmoudi, M. (2019). Study of vascular endothelial growth factor A gene polymorphisms in association with Iranian rheumatoid arthritis patients. Recuperado el 29 de Maro de 2023, de ELSEVIER https://doi.org/10.1016/j.mgene.2019.100581

Bakry, MR., M.Hassan, S., A.Mohammed, R., & Ablelaleem, E. A. (2022). Significance of vascular endothelial growth factor (VEGFA)-1154 G/A gene polymorphism (rs1570360) in rheumatoid arthritis patients. Recuperado el 30 de Marzo de 2023, de The Egyptian Rheumatologist, 44(3), 197–201. https://doi.org/10.1016/j.ejr.2021.11.004

Han, S. W, Kim, GW, Seo, JS, Kim, Park, Kims., Goronzy, Weygand, & Kang, (2004). VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis. Recuperado el 28 de Marzo de 2023, de Rheumatology Oxford, England, 43(9), 1173–1177. https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh281

Yu Zhang Wu, Jin-Ping Yi, Nan Yu, Zhi-Whu Yu, Fu-Yuan Xie, Quan Yuan (2016). VEGF gene polymorphisms affect serum protein levels and alter disease activity and synovial lesions in rheumatoid arthritis. Recuperado el 25 de Marzo de 2023, de *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *22*, 316–324. https://doi.org/10.12659/msm.894912

Dai Huang, C., Kuo, S.J., Hu, S.L., Tsai, C.H., Huang, Y.L., C.-C., Wang, L., Xu, G., Su, C.M., & Tang, C.H. (2019). VEGF-C gene polymorphisms increase susceptibility to rheumatoid arthritis. Recuperado el 01 de Abril de 2023, de *International Journal of Medical Sciences*, *16*(10), 1397–1403. https://doi.org/10.7150/ijms.34659

Paradowska Gorycka, A., Pawlik, A., Romanowska Prochnicka, K., Haladyj, E., Malinowski, D., Stypinska, B., Manczak, M., & Olesinska, M. (2016). Relationship between VEGF gene polymorphisms and serum VEGF protein levels in patients with rheumatoid arthritis. Obtenido el 29 de Marzo de 2023,de Revista *PloS One*, *11(8).* https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160769

Shevchenko, A. V., Prokofyev, V. F., Korolev, M. A., Banshchikova, N. E., & Konenkov, V. I. (2017). Polymorphism in the regulatory regions -C2578A and +C936T of the vascular endothelial growth factor (VEGF-A) gene in Russian women with rheumatoid arthritis. Obtenido el 25 de Marzo de 2023, de Revista médica Therapeutic archive journal, *89*(5), 60–64. https://doi.org/10.17116/terarkh201789560-64

Belmonte, M.A. (13 de octubre de 2008). ¿Es la puntuación DAS28 el método más adecuado para estimar la actividad de la artritis reumatoide? Consideraciones clinimétricas y escenarios de simulación. Obtenido el 29 de Marzo de 2023, de *Reumatología Clínica*.
DOI: 10.1016/S1699-258X(08)72462-8

Bravo (12 de marzo de 2017). El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el fragmento N-terminal de la proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) regulan la proliferación de células madre mesenquimales humanas. Obtenido el 27 de Marzo de 2023, de *Scielo*.
Enlace:
https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S188836X2017000100005

L. Carmona (12 de marzo de 2002). Epidemiologia de la artritis reumatoide. Obtenido el 29 de Marzo de 2023, de *ELSEVEIR*.
Enlace:https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-epidemiologia-artritis-reumatoide-13029550

Patricia Castro (4 de abril de 2017). Genética de la artritis reumatoide en Chile. Obtenido el 01 de Abril de 2023, de *Sociedad chilena de reumatología (SOCHIRE)*.
Enlace: https://sochire.cl/wp-content/uploads/2021/09/r-825-1-1524255189.pdf

Ana Karen Rodríguez-Elías, Karina Maldonado-Murillo, Luis Fernando López-Mendoza, y Julián Ramírez-Bello3 (27 de agosto de 2016). Genética y genómica en artritis reumatoide(AR): una actualización. Obtenido el 02 de Abril de 2023 de Gaceta Medica de México.
Enlace:https://www.anmm.org.mx/GMM/2016/n2/GMM_152_2016_2_218227.pdf

José Antonio Lozano. (12 de septiembre de 2001). Artritis reumatoide (I). Etiopatogenia, sintomatología, diagnóstico y pronóstico. Obtenido el 25 de Marzo de 2023, de ELSEVIER.
Enlace:https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-artritis-reumatoide-i-etiopatogenia-sintomatologia-13018371

Nicolas Maroutti y Domeneico Ribatti. (2 de mayo de 2007). El papel del factor de crecimiento vascular en la angiogénesis. Obtenido el 26 de Marzo de 2023, de Sociedad *Iberoamericana de Información Científica*.
Enlace: https://www.siicsalud.com/des/expertoimpreso.php/90129

Loreto Massardo(11 de Noviembre de 2008). Artritis reumatoide temprana. Obtenido el 26 de marzo de 2023, de Revista Médica de Chile.
Enlace:https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008001100015

Silvia Sánchez, Francisco López y Luis Carreño (3 de marzo de 2011). Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. Obtenido el 27 de Marzo de 2023, de Sociedad Española de reumatología y del Colegio Mexicano medico de reumatología.
DOI: 10.1016/j.reuma.2010.11.010

Ignacio Rego, Pérez, Mercedes Fernández-Moreno, Vanessa Carreira-García, Francisco J. Blanco. (14 de diciembre de 2009). Polimorfismos genéticos y farmacogenética en la artritis reumatoide. Obtenido el 01 de Abril del 2023, de Sociedad Española de reumatología y del Colegio Mexicano medico de reumatología.
DOI: 10.1016/j.reuma.2008.12.001

Raquel Iniesta, Elisabet Guinó, Víctor Moreno. (12 de agosto de 2005). Análisis estadístico de polimorfismos genéticos en estudios epidemiológicos. Obtenido el 26 de Marzo de 2023, de Sociedad Española de Salud Pública y Administración Sanitaria (SESPAS).
Enlace: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112005000400011#:~:text=Los%20polimorfismos%20gen%C3%A9ticos%20son%20variantes,la%20poblaci%C3%B3n%20tras%20m%C3%BAltiples%20generaciones.

Kuryliszyn-Moskal Anna., Klimiuk, P. A., Sierakowski, S., & Ciołkiewicz, M. (2007). Vascular endothelial growth factor in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, systemic organ manifestation, and nailfold capillaroscopic abnormalities. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, *55*(3), 179–185. Obtenido el 25 de Abril del 2023, de Archivum Immunologiae et Therapie Experimentalis(AITE).
DOI: https://doi.org/10.1007/s00005-007-0017-7

SCLGough , MJSimmonds(8 de Noviembre de 2007). The HLA Region and Autoimmune Disease: Associations and Mechanisms of Action. Obtenido el 27 de Marzo de 2023, de Benthan Science Publishers.
DOI: 10.2174/138920207783591690

Soumya Raychaudhuri, Cynthia Sandor, Eli A Stahl, Jan Freudenberg, Hye-Soon Lee, Xiaoming Jia, Lars Alfredsson(29 de Enero de 2012). Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. Obtenido el 05 de Mayo de 2023, de Journal Nature Genetics
DOI: 10.1038/ng.1076

Angélica María Delgado-Vega, Javier Martín, Julio Granados, Juan Manuel Anaya. Epidemiología genética de la artritis reumatoide(21 de Diciembre de 2006): ¿Qué esperar de América Latina?. Obtenido el 06 de Mayo de 2023, de Revista Biomédica del Instituto Nacional de Salud de Colombia.
Enlace:http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572006000400011

Tom W.J Huizinga, David S.Pisetsky, and Robert P.Kimberly (7 de Julio de 2004). Associations Populations, and the Thruth, Recommendations for genetic asociation studies in Arthritis and Rheumatism. Obtenido el 07 de Mayo de 2023, de Arthritis and Rheumatism Volume 50.Issue 7 Pages 2041-2380.
Enlace: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/art.20360

Patrick A. Ott,F. Stephen Hodi y Elizabeth I. Buchbinder(22 de Septiembre de 2015) Inhibition of immune checkpoints and vascular endothelial growth factor as combination therapy for metastatic melanoma: An overview of rationale, preclinical evidence, and initial clinical data. Obtenido el 08 de Mayo de 2023, de Frotiners in Oncology Journal.
DOI: https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00202

Michael I. Koukourakis, Dimitrios Papazoglou, Alexandra Giatromanolaki, George Bougioukas, Efstratios Maltezos, Efthimios Siviridis(21 de Diciembre de 2004) EGF gene sequence variation defines VEGF gene expression status and angiogenic activity in non-small cell lung cancer. Obtenido el 09 de Mayo de 2023, de Lung Cancer Journal.
DOI: https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2004.04.037

Anna Małkiewicz, Bartosz Słomiński, Maria Skrzypkowska, Janusz Siebert, Piotr Gutknecht & Jolanta Myśliwska (25 de Junio de 2016). The GA genotype of the −1154 G/A (rs1570360) vascular endothelial growth factor (VEGF) is protective against hypertension-related chronic kidney disease incidenc. Recuperado el 05 de Mayo de 2023.

Enlace: https://link.springer.com/article/10.1007/s11010-016-2741-y

Rosa Ana Iglesias Lopez (11 de Marzo de 2015). Tesis Doctoral:" Estudio de polimorfismos genéticos en tiroiditis autoinmune", Universidad de Salamanca, Recuperado el 07 de Agosto de 2023 de repositorio de la facultad de medicina de la facultad de medicina de la Universidad de Salamanca.

Enlace:https://gredos.usal.es/bitstream/handle/10366/128447/DME_IglesiasL%F3pezRA_Estudiopolimorfismosgen%E9ticos.pdf;jsessionid=5C146C89B2745E3EF83B9C178DCEA5C9?sequence=1

Ana Souto Garcia (24 de Abril de 2015). Tesis Doctoral:" Polimorfismos en genes reguladores del ciclo celular y riesgo en cáncer de pulmón", Universidad de Oviedo, Recuperado el 07 de Agosto de 2023 de repositorio de la facultad de medicina de la Universidad de Oviedo.

Enlace:https://digibuo.uniovi.es/dspace/bitstream/handle/10651/37440/TD_AnaSoutoGarcia.pdf?sequence=6&isAllowed=y

Sarah L McCarron, Stephen Edwards, Philip R Evans, Roz Gibbs, David P Dearnaley, Anna Dowe, Christine Southgate, Douglas F Easton, Rosalind A Eeles, W Martin Howell (15 de Junio de 2002). “Influence of cytokine gene polymorphisms on the development of prostate cancer”, Recuperado el 07 de Agosto de 2023 de PubMed.

Enlace: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12067976/

Ivan Andres Balic Norambuena (13 de Noviembre de 2007). “.Polimorfismo +49 A/G del gen del antígeno 4 del linfocito T citotóxico *(CTLA-4)* en la diabetes tipo 1: Asociación con el perfil de anticuerpos y citoquinas”, Recuperado el 07 de Agosto de 2023 de repositorio de la facultad de ciencias de Universidad de Chile.

Enlace:https://repositorio.uchile.cl/bitstream/handle/2250/193635/Polimorfismos%2B49A-G-y-318C-T-del-antieno-4-asociado-al-linfocito-T.pdf?sequence=1&isAllowed=y

CAPITULO X ANEXOS.

10.1. CARTA DE ACEPTACIÓN PROFESOR GUÍA.



FACULTAD DE MÉDICA
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA
SANTIAGO - VIÑA DEL MAR - CONCEPCIÓN

Universidad Andrés Bello

Carta de Aceptación y Compromiso
Profesor Guía
Seminario de Investigación

El profesional que suscribe, acepta ser el profesor Guía del Proyecto de Unidad de Investigación, que lleva por título:

Polimorfismos genéticos del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) en pacientes con artritis reumatoide.

Que será desarrollado por los estudiantes:

1. Andrés Eduardo Congreve Aubazartt
2. Carla Andrea Medina Reyes
3. Eduardo Andrés Puentes Inostroza

Del mismo modo, el abajo firmante, acepta la reglamentación que regula el Seminario de Investigación de la Escuela de Tecnología Médica de la Universidad Andrés Bello.

Nombre completo: ___Sebastián Andrés Gutiérrez Vega
Profesión: ___Tecnólogo Médico_____
Institución: ___Universidad Andrés Bello_____
Cargo: ___Docente adjunto, encargado asignatura de Biología molecular y Diagnóstico molecular clínico_____
Teléfono: ___962203796_____
Correo electrónico: __tm.sebastiangutierrez@gmail.com_____

_____ Firma
Profesor Guía

_____16-03-2023_____
Fecha

10.2. CARTA AUTORIZACIÓN PROFESOR TUTOR.

FACULTAD DE MÉDICA
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA
SANTIAGO - VIÑA DEL MAR - CONCEPCIÓN

Universidad Andrés Bello

Autorización del Profesor Guía
Entrega de Informe de Proyecto de Investigación para Evaluación
Seminario de Investigación

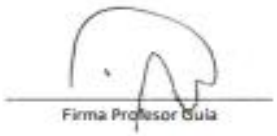
Mediante mi firma en el presente documento, dejo constancia formal de mi autorización para la entrega proyecto de investigación para evaluación, denominado:

POLIMORFISMOS GENÉTICOS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE ARTRITIS REUMATOIDE.

De los estudiantes:

1. Andrés Eduardo Congreve Aubazartt
2. Carla Andrea Medina Reyes
3. Eduardo Andrés Puentes Inostroza

Nombre del Profesor Guía: TM. Sebastián Andrés Gutiérrez Vega



Firma Profesor Guía

13-04-2023
Fecha

10.3. CARTA AUTORIZACIÓN PROYECTO FINAL.

FACULTAD DE MÉDICA
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA
SANTIAGO - VIÑA DEL MAR - CONCEPCIÓN

Universidad Andrés Bello

Autorización del Profesor Guía
Entrega Informe Digital de Proyecto de Investigación Seminario de Investigación

Mediante mi firma en el presente documento, dejo constancia formal de mi autorización para la entrega del informe del proyecto de investigación final en formato digital, denominado:

POLIMORFISMOS GENÉTICOS DEL FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) IMPLICADOS EN EL DESARROLLO DE ARTRITIS REUMATOIDE

Nombre de los estudiantes:

1. ANDRÉS EDUARDO CONGREVE AUBAZARTT
2. CARLA ANDREA MEDINA REYES
3. EDUARDO ANDRÉS PUENTES INOSTROZA

Nombre del Profesor Guía: T.M. SEBASTIÁN ANDRÉS GUTIÉRREZ VEGA



Firma Profesor Guía

30/06/2023
Fecha

10.4. PUBLICACIONES IDENTIFICADAS

N°	Autores Principales. Año de publicación	Nombre del artículo	Población	Polimorfismo	Base de datos
1	R. Lopez C. Gonzalez J.Llorca A. Corrales A. Miranda L.Rodrıguez R.Blanco (2013)	The 11q23.3 genomic regions—rs964184— is associated with cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis	Europa	rs964184	PubMed
2	Majid Mahmoodi, Sohelia Sobhani, Massoumeh Akhlaghi (2019)	Study of vascular endothelial growth factor A gene polymorphisms in association with Iranian rheumatoid arthritis patients	Iraní	Tres SNP de rs2010963, rs833061 y rs3025039 del gen VEGF-A	Science Direct
3	L.Rodriguez-Rodriguez, M.Garcia-Bermudez, C.Gonzalez-Juanatey (2011).	Vascular endothelial growth factor A and cardiovascular disease in rheumatoid arthritis patients	Española	SNP rs2010963(-634 G/C) y Rs1570360 (1554 G/A) del gen VEGF-A	ResearchGate
4	S.W Han, G.W. Kim, J.S.Seo, S.J.Kim(2004)	VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis	Coreana	SNP rs1570360(-2578C/A, -1154G/A, -634C/G y 936C/T) del gen VEGF-A	PubMed
5	Peter C Taylor (2002)	VEGF and imaging of vessels in rheumatoid arthritis	-	-	Researchgate
6	Chengqian Dai, Shu-Jui Kuo, Sung-Lin Hu, Chun-Hao Tsai(2019)	VEGF-C Gene Polymorphisms Increase Susceptibility to Rheumatoid Arthritis	China	SNP rs7664413, rs11947611, rs1485766, rs2046463 y rs3775194 del gen VEGF-C	PubMed
7	Agnieszka Paradowska-Gorycka, Andrzej Pawlik, Katarzyna Romanowska-Prochnicka (2016)	Relationship between VEGF Gene Polymorphisms and Serum VEGF Protein Levels in Patients with Rheumatoid Arthritis	Polaca	SNP -1154 A/G (rs1570360), -2578 A/C (rs699947) y634 G/C (rs2010963) del gen VEGF-A	ResearchGate

8	Y. Chen, D.L Mattey (2012)	Age at onset of rheumatoid arthritis: association with polymorphisms in the vascular endothelial growth factor A (VEGFA) gene and an intergenic locus between matrix metalloproteinase (MMP) 1 and 3 genes	Británica	SNP rs699947(A/C), rs833061(C/T), rs2010963(G/C), rs3025039(C/T) del gen VEGF-A	Research Gate
9	A.Sallam , Bassant S.Saad, Mona A. El Wassefy and Basma A. EL Kady(2021)	Effect of vascular endothelial growth factor gene polymorphisms on disease activity in rheumatoid arthritis	Egipcia	SNP rs3025039 del gen VEGF	Researchgate
10	Chien-Chung Huang, Tzu-Ting Tseng, Shan-Chi Liu, Yen-You Lin, Yat-Yin Law, Sung-Lin Hu. (2021)	S1P Increases VEGF Production in Osteoblasts and Facilitates Endothelial Progenitor Cell Angiogenesis by Inhibiting miR-16-5p Expression via the c-Src/FAK Signaling Pathway in Rheumatoid Arthritis	China	-	Researchgate
11	A.V. Shevchenko, Maksim Korolev, Vladimir Konenkov (2017)	Polymorphism in the regulatory regions –C2578A and +C936T of the vascular endothelial growth factor (VEGF-A) gene in Russian women with	Rusa	SNP (rs699947), (rs3025039) del gen VEGF-A	Research Gate
12	Mohsin Mumtaz, Nageen Hussain. (2020)	Rheumatoid Arthritis and the Role of VEGF Gene: An Overview	-	-	Research Gate
13	David Achudhan, Yen-You Lin, Shih-Wei Wang, Wei-Chien Huang. (2022)	Antcin K inhibits VEGF-dependent angiogenesis in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts	Taiwanesa		Research Gate

14	Rabab M.Bakry, Samia M.Hassan, Rabab A.Mohammed, Enas A. Ablelaleem (2021)	Significance of vascular endothelial growth factor (VEGFA)-1154 G/A gene polymorphism (rs1570360) in rheumatoid arthritis patients	Egipcia	SNP rs1570360 (-1154 G/A) del gen VEGF-A	ScienceDirect
15	Zoltan Szekanecz, Levente Gáspár, Alisa Koch (2005)	Angiogenesis in rheumatoid arthritis	-	-	Research Gate
16	Jin-Ping Yi, Yu-Zhang Wu , Nan Yu , Zhi-Wu Yu(2016)	VEGF Gene Polymorphisms Affect Serum Protein Levels and Alter Disease Activity and Synovial Lesions in Rheumatoid Arthritis	China	SNP rs833070 (G/A) y rs3025030 (G/C) del gen VEGF	PubMed
17	Gloria Garavito Antonio Iglesias Eduardo Egea Dolores Jaraquemada Paz Martínez Eduardo Egea (2012)	Aproximación al significado biológico del polimorfismo de Complejo Mayor de Histocompatibilidad. El modelo de la asociación HLA y AR	-	HLA DRB1 VEGF	PubMed

Tabla 10.3. Publicaciones científicas identificadas para el estudio

Fuente: Elaboración propia.

10.5. PUBLICACIONES CIENTIFICAS SELECCIONADAS

N°	Autores principales	Título del articulo	Población	Polimorfismo	Base de datos
1	A.Sallam , Bassant S.Saad, Mona A. El Wassefy and Basma A. EL Kady(2021)	Effect of vascular endothelial growth factor gene polymorphisms on disease activity in rheumatoid arthritis	Egipcia	SNP rs3025039 del gen VEGF	Researchgate
2	Majid Mahmoodi, Sohelia, Sobhani, Massoumeh Akhlaghi (2019)	Study of vascular endothelial growth factor A gene polymorphisms in association with Iranian rheumatoid arthritis patients	Iraní	Tres SNP de rs2010963, rs833061 y rs3025039 del gen VEGF-A	Science Direct
3	Rabab M.Bakry, Samia M.Hassan, Rabab A.Mohammed, Enas A. Ablelaleem (2021)	Significance of vascular endothelial growth factor (VEGFA)-1154 G/A gene polymorphism (rs1570360) in	Egipcia	SNP rs1570360 (-1154 G/A) del gen VEGF-A	ScienceDirect

		rheumatoid arthritis patients			
4	S.W Han, G.W. Kim, J.S.Seo, S.J.Kim(2004)	VEGF gene polymorphisms and susceptibility to rheumatoid arthritis	Coreana	SNP rs1570360(-2578C/A, -1154G/A, -634C/G y 936C/T) del gen VEGF-A	PubMed
5	Jin-Ping Yi, Yu-Zhang Wu , Nan Yu , Zhi-Wu Yu(2016)	VEGF Gene Polymorphisms Affect Serum Protein Levels and Alter Disease Activity and Synovial Lesions in Rheumatoid Arthritis	China	SNP rs833070 (G/A) y rs3025030 (G/C) del gen VEGF	PubMed
6	Chengqian Dai, Shu-Jui Kuo, Sung-Lin Hu, Chun-Hao Tsai(2019)	VEGF-C Gene Polymorphisms Increase Susceptibility to Rheumatoid Arthritis	China	SNP rs7664413, rs11947611, rs1485766, rs2046463 y rs3775194 del gen VEGF-C	PubMed
7	Agnieszka Paradowska-Gorycka, Andrzej Pawlik, Katarzyna Romanowska-Prochnicka (2016)	Relationship between VEGF Gene Polymorphisms and Serum VEGF Protein Levels in Patients with	Polaca	SNP -1154 A/G (rs1570360), -2578 A/C (rs699947) y634 G/C (rs2010963) del gen VEGF-A	ResearchGate

		Rheumatoid Arthritis			
8	Y. Chen, D.L Mattey (2012)	Age at onset of rheumatoid arthritis: association with polymorphisms in the vascular endothelial growth factor A (VEGFA) gene and an intergenic locus between matrix metalloproteinase (MMP) 1 and 3 genes	Británica	SNP rs699947(A/C), rs833061(C/T), rs2010963(G/C), rs3025039(C/T) del gen VEGF-A	Research Gate
9	A. V. Shevchenko, Maksim Korolev, Vladimir Konenkov (2017)	Polymorphism in the regulatory regions –C2578A and +C936T of the vascular endothelial growth factor (VEGF-A) gene in Russian women with	Rusa	SNP (rs699947), (rs3025039) del gen VEGF-A	Research Gate

Tabla 10.4 Publicaciones científicas seleccionadas.

Fuente: Elaboración propia.