

3. RESUMEN

El término trombofilia significa una predisposición a trombosis, causada por una distorsión en el balance entre fuerzas procoagulantes y anticoagulantes. La trombofilia primaria o hereditaria, se define como la tendencia genéticamente determinada al tromboembolismo venoso. “Los padecimientos trombóticos son responsables de más de la mitad de los fallecimientos de los miembros de sociedades bien desarrolladas”. (Ruiz-Argüelles, 1998).

Se ha determinado que la incidencia de trombofilia primaria en poblaciones caucásicas se debe a diversas causas, siendo la principal la resistencia a la proteína C activada (RPCa). La PC provee el principal mecanismo de retroalimentación para inhibir la coagulación por medio de la inactivación de factores de coagulación, como el factor V activado (FVa) y el factor VIII activado (FVIIIa).

El FV es sumamente importante ya que actúa tanto en las vías procoagulantes como en las anticoagulantes, funcionando como un cofactor de la PCa en la regulación de la actividad del FVIIIa. La incapacidad para expresar esta función anticoagulante puede llevar a trombosis. (Nicolaes et al, 2002). Existen varias mutaciones en el gen del FV que dan origen al fenotipo de RPCa; sin embargo, en la población mestizo mexicana con trombofilia primaria, estas mutaciones no se encuentran asociadas a este fenotipo.

El objetivo de este estudio fue la búsqueda de mutaciones no identificadas hasta el momento, en pacientes mestizos mexicanos, que pudieran explicar este fenotipo. Amplificamos y obtuvimos las secuencias del exón 10 del gen del FV para tres pacientes,

encontrando en uno de ellos un polimorfismo (Arg485Lys) que se ha asociado con trombosis y enfermedades de la arteria coronaria en poblaciones asiáticas.

Sin embargo, nuestro análisis nos llevó a la conclusión de que este polimorfismo por sí solo no es el responsable del fenotipo de RPCa, ya que la sustitución de aminoácidos no cambia ni la estructura ni la función de la proteína; sin embargo, se ha reportado que este polimorfismo se encuentra ligado a muchos otros polimorfismos dentro del gen del FV. Podemos considerar que la asociación de este polimorfismo con trombofilia, si es que se demuestra que hay una asociación, puede ser el reflejo de otro polimorfismo, u otra mutación, con el cual se encuentre en desequilibrio de ligamiento.

Palabras clave: Trombofilia, Factor V (FV), Resistencia a la proteína C activada (RPCa)

The term thrombophilia refers to a predisposition for thrombosis, caused by a distortion of the balance between procoagulant and anticoagulant forces. Primary or hereditary thrombophilia, is defined as the genetically determined tendency for venous thromboembolism. "Thrombotic afflictions are responsible for more than half of the deaths of members in well developed societies". (Ruiz-Argüelles, 1998).

It has been determined that the incidence of primary thrombophilia in Caucasian populations is due to many causes, the main one being resistance to activated protein C (APCR). Protein C provides the main feedback mechanism for inhibiting coagulation by inactivating coagulation factors, like activated factor V (FVa), and activates factor VIII (FVIIIa). FV is extremely important due to the fact that it plays important roles in both procoagulant and anticoagulant pathways, acting as a cofactor for PC in the regulation of

the activity of FVIII. The incapacity to express this anticoagulant behavior can lead to thrombosis. (Nicolaes et al, 2002).

There are some mutations in the FV gene that can originate the APCR phenotype. However, in the Mexican Mestizo population with primary thrombophilia, these mutations are not related to this phenotype.

The objective of this study was the search for previously unidentified mutations in Mexican Mestizo patients, that could explain the APCR phenotype. We amplified and obtained the sequences of exon10 of the FV gene in three patients, finding in one of them a polymorphism (Arg485Lys) that has been associated with thrombosis and coronary artery diseases in Asiatic populations. However, our analysis lead us to believe that this polymorphism is not responsible for the APCR phenotype, due to the fact that the amino acid substitution does not change either structure of function of the protein. Nevertheless, it has been reported that this polymorphism is in linkage with many other polymorphisms in the FV gene. Therefore we can consider that the association of this polymorphism to thrombophilia, if it turns out to be associated, can be the reflection of another polymorphism, or a mutation, which is the real cause, and that they are in linkage disequilibrium.

Keywords: Thrombophilia, Factor V (FV), Activated protein C resistance (APCR)