

# Artritis reumatoide: el rol del gen *STAT4* en dos poblaciones mexicanas

Karla Mayela Bravo-Villagra

José Francisco Muñoz-Valle

Andrés López Quintero

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad crónica, autoinmune y multifactorial que se caracteriza por provocar síntomas como dolor, inflamación y rigidez. Pero ¿cómo puede afectar realmente esta enfermedad a las personas que lo padecen? Al ser una enfermedad donde se involucran factores ambientales y genéticos no se puede saber su origen con certeza, así que, aunque falta más para comprender esta enfermedad, se conoce que afecta al 1% de la población a nivel mundial [1,2].

Si bien los factores genéticos no explican completamente la enfermedad de la AR, es necesario comprender también los factores ambientales, como el tabaquismo, la exposición ocupacional y las infecciones por microorganismos, por mencionar algunos elementos relacionados para que la AR se manifieste. El sistema inmunológico también desempeña un papel fundamental en la activación de las células, las cuales sirven como un ejército de protección ante situaciones de riesgo para el organismo. Lo que sucede en la AR es que por error nuestras células de protección atacan a nuestros tejidos sanos. Este proceso desencadena una respuesta inflamatoria que causa daño en las articulaciones y huesos [1,2].

Para explicar un poco más a detalle los aspectos genéticos, comenzaremos explicando nuestra molécula de ADN [3].

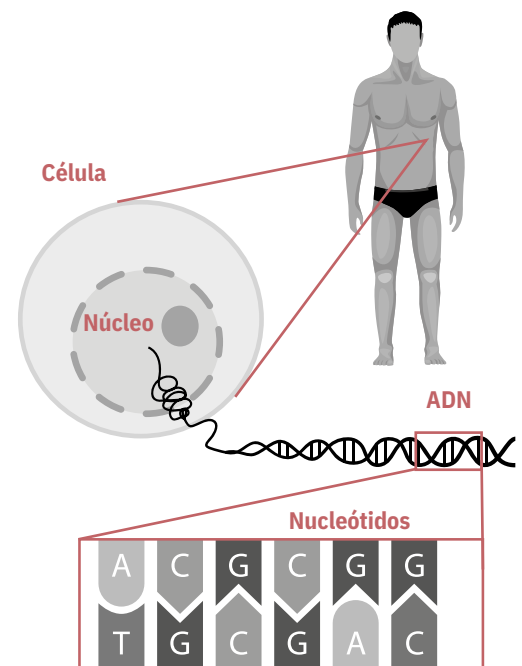
## ¿Qué es y dónde se encuentra el ADN?

Imaginemos que todos nosotros nos conformamos de pequeñas piezas de Lego a las cuales les llamaremos células; estas células son especializadas y son las encargadas de formar nuestros órganos y tejidos. Dentro de cada una de nuestras células hay un pequeño cerebro que da indicaciones específicas sobre las funciones que se llevarán a cabo;

este es llamado “núcleo”, aquí es donde encontraremos nuestro material genético. El ADN está compuesto de cuatro letras: A (Adenina), G (Guanina), C (Citosina) y T (Timina), se puede comparar con un hilo largo de varios metros que se tiene que enrollar muchas veces para poder almacenarse en el núcleo. Ahora bien, existen pequeñas variaciones en el ADN, que es el cambio de una de las letras por otra, también llamadas variantes genéticas (figura 1); estas variaciones generan cambios a niveles que no vemos dentro de nuestras células, pero su efecto sí lo podemos observar, por ejemplo, el color de los ojos, el color de la piel, la estatura y hasta en la aparición de enfermedades, como la AR [4].

## Composición y estructura del ADN

Nuestro cuerpo está conformado de células especializadas; en el núcleo encontramos nuestro ADN superenrollado como un largo hilo. El rol principal que tiene es dar instrucciones específicas a nuestras células para su correcto funcionamiento. El ADN está conformado por letras llamados nucleótidos; un cambio de una letra por otra la conocemos como variante genética.



**Figura 1.** En este ejemplo se demuestra un cambio de T por G (variante en color amarillo), generando modificaciones en la secuencia del ADN.

## ¿Sabías que existen más de 150 variantes genéticas relacionadas con el desarrollo de AR?

La variante llamada *rs7574865* es una de ellas y se encuentra ubicada en el gen *STAT4*, ubicado en una posición específica dentro del ADN. El gen *STAT4* es responsable de activar una vía llamada JAK/STAT, una línea telefónica de emergencia que hace que se active nuestro sistema inmunológico [1,3].

## ¿Y qué se ha encontrado en México?

En México, se realizó un estudio en dos poblaciones diferentes: una en el sur, en Guerrero, y otra en el occidente, en Jalisco. En ambas poblaciones las personas estudiadas tenían un índice de masa corporal (IMC) promedio mayor a 25. Esto nos indica que tenían sobrepeso. De acuerdo con investigaciones, las mujeres con un IMC mayor a 30 podrían tener un mayor riesgo de desarrollar AR, no así para los hombres [3].

## La mayor proporción de AR se encuentra en mujeres

La AR afecta mayormente a mujeres que a hombres. Además, la edad promedio en la que la AR comienza a aparecer en estas poblaciones es alrededor de los 40 años, más temprana que en otras partes del mundo. Pero ¿por qué es importante conocer la edad de inicio? Bueno, resulta que la edad puede ser un factor de riesgo en las mujeres, especialmente porque se relaciona con la menopausia, momento en el que hay cambios hormonales que afectan el sistema inmunológico. Así también fueron recopilados datos de estilo de vida.

## ¿Sabías que fumar puede aumentar el riesgo de desarrollar AR?

Un dato interesante fue que un mayor porcentaje de personas con AR en el occidente de México eran fumadores en comparación con el sur. Se conoce que el consumo de tabaco puede aumentar la activación del sistema inmune de manera crónica [3].

## Señales especiales para diagnosticar AR

Los biomarcadores son señales específicas que produce nuestro organismo cuando se desarrolla la AR; estas señales nos ayudan a diagnosticar si alguien tiene AR o no [3,5]. Dentro de los biomarcadores más importantes para el diagnóstico de la AR, existen tres que fueron considerados y determinados: proteína C reactiva (PCR), factor reumatoide (FR) y anticuerpos antipeptidos citrulinados cíclicos (an-

ti-CCP); los valores de estos biomarcadores normalmente son más altos en personas con AR que en personas sanas. Algo muy interesante en este estudio es que los niveles de PCR eran más altos en personas sanas que en personas con AR en la población de Guerrero. ¿Puede ser un indicador de que está ocurriendo algo más en el cuerpo? La respuesta es sí, ya que la PCR es considerada un reactante de fase aguda, que quiere decir que este biomarcador se eleva cada vez que nuestro organismo presenta algún proceso inflamatorio.

Asimismo, se observó que los niveles de anti-CCP eran más altos en personas con AR en el grupo del occidente de México que en personas con AR en el sur. Aunque la historia de los biomarcadores no concluye aquí. También se encontró que las personas con AR en el sur de México tenían niveles más altos de FR en comparación con las personas en el occidente [3,5]. ¡Estos descubrimientos son similares a otras investigaciones realizadas en otras partes del mundo!

¿Recuerdan la variante *rs7574865*? Lo increíble es que si tienes esta modificación en tu ADN, tu posibilidad de presentar AR aumenta; es como participar en una rifa donde tú tienes más boletos para ser ganador. Ahora explicaremos algo interesante sobre la variante; resulta que, si los pacientes presentan el cambio de letra de G por T, podrían generar un mayor riesgo de desarrollar AR. Pero eso no es todo, también podría ser que la enfermedad sea más activa y te haga sentir mayor dolor e inflamación. En el estado de Jalisco, se encontró que las personas con esta variante tenían un mayor riesgo de tener AR [3].

Además, se descubrió que más del 70% de las personas con AR tenían la letra T en la variante *rs7574865*. Esto nos dice que este cambio podría estar muy relacionada con la AR en algunas poblaciones [1,3]. Algo realmente curioso en la investigación fue que esta variante no mostró la misma asociación en el sur de México. ¿Puedes imaginar esto? Quiere decir que los genes se comportan de manera diferente en las dos poblaciones de México.

Ahora, hablaremos de la variante *rs897200*. Esta variante no está relacionada con la AR, pero sí se relaciona con otras enfermedades, como la enfermedad de Behcet (EB), que también es autoinmune. Es curioso cómo el mismo gen puede jugar un papel importante en diferentes enfermedades [2,3].

## Conclusiones

En la AR existen factores que predisponen su desarrollo, como el consumo de tabaco; es más frecuente en mujeres y existe mayor riesgo de desarrollarla al tener IMC mayor a 30. Los cambios en el sistema inmunológico y los genes pueden contribuir hasta 60% para su aparición. Las variantes genéticas juegan un papel importante. En México, la variante *rs7574865* se considera una modificación de riesgo para presentar AR en la población de Jalisco. Esto significa que las personas que tienen este cambio de letra de G por T podrían tener un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad, presentar mayor dolor e inflamación y también el aumento de las señales especiales (anti-CCP). Aunque este resultado puede no ser concluyente para toda la población de México, sigue siendo importante tener en cuenta el origen étnico de las poblaciones, ya que esto define nuestra diversidad y composición genética cuando se investigan enfermedades como la AR.

## Referencias

1. Ebrahimiyan H, Mostafaei S, Aslani S, Jamshidi A, Mahmoudi M. Studying the association between STAT4 gene polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis disease: An updated meta-analysis. *Iran J Immunol*. 2019;16(1):71-83.
2. Esparza Y, Vázquez ML, Nava CA, Ponce JM, Pérez EE, Gómez EE, *et al*. Association of the STAT4 Gene rs7574865 Polymorphism with IFN- $\gamma$  Levels in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Genes* [Internet]. 2023 mar;14(3):537. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4425/14/3/537>
3. Bravo-Villagra KM, Muñoz-Valle JF, Baños-Hernández CJ, Cerpa-Cruz S, Navarro-Zarza JE, Parrar-Rojas I, *et al*. STAT4 Gene Variant rs7574865 Is Associated with Rheumatoid Arthritis Activity and Anti-CCP Levels in the Western but Not in the Southern Population of Mexico. *Genes*. 2024 feb 14;15(2):241.
4. Gilbert N, Allan J. The many length scales of DNA packaging. Gilbert N, Allan J, editors. *Essays Biochem* [Internet]. 2019 apr 23;63(1):1-4. Disponible en: <https://portlandpress.com/essaysbiochem/article/63/1/1/171/The-many-length-scales-of-DNA-packaging>
5. Guzmán-Guzmán IP, Ramírez-Vélez CI, Falfán-Valencia R, Navarro-Zarza JE, Gutiérrez-Pérez IA, Zaragoza-García O, *et al*. PADI2 Polymorphisms Are Significantly Associated With Rheumatoid Arthritis, Autoantibodies Serologic Status and Joint Damage in Women from Southern Mexico. *Front Immunol*. 2021;12:718246.

**Karla Mayela Bravo-Villagra** Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

**José Francisco Muñoz-Valle** Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

**Andrés López Quintero** Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

Contacto: [andres.lopezq@academicos.udg.mx](mailto:andres.lopezq@academicos.udg.mx)