

# The MCP-1 promoter 2518 polymorphism in Behcet disease :

## Allelic frequency among 97 Korean patients

### and the correlation between MCP-1 production and genotypes

Hyeck-Jae Ko<sup>\*</sup>, Sue-Yun Hwang, Mi-La Cho, Ju-Young Kim, So-Youn Min, Young-Hoon Kim,

Wan-Uk Kim, Sang-Heon Lee, Chul-Soo Cho and Ho-Youn Kim

Division of Rheumatology, Kangnam St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea

**Objective :** To investigate the role of MCP-1 in the onset of Behcet disease, and to see whether the genetic variation at the MCP-1 promoter 2518 position is associated with the severity of symptoms.

**Methods :** The allele type of 2518 polymorphism was determined by the restriction fragment length polymorphism of PvuII. The level of MCP-1 in serum and culture medium was measured by sandwich ELISA. Detection of MCP-1 in scleroderma lesion was done by immunohistochemical staining.

**Results :** The average serum level of MCP-1 was 2.37 times higher in patients than in normal controls. Tissue section of patients'scleroderma lesion showed elevated expression of MCP-1 compared to unaffected area. Distribution of G vs. A-allele in patient group was similar to healthy Koreans, where the proportion of G-allele is about twice higher than that of Caucasians and Afro Americans. When stimulated in vitro with IL-1 $\beta$ , mononuclear cells from patients carrying the G-allele showed a sharper increase in MCP-1 production compared to the boost observed in AA homozygotes.

**Conclusion :** While the allele frequency of MCP-1 promoter 2518 polymorphism is not likely to contribute to the onset of Behcet disease in Koreans, proinflammatory factors elevated in patients may augment expression from the G-type promoter, resulting in more pronounced symptoms. The predominance of G-allele among Asians, together with the steeper activation of MCP-1 expression in carriers of this polymorphism, may explain the amplified frequency and severity of Behcet disease in countries along the "silk road".

# 베체트병과 혈관염을 동반한 류마티스 질환에서 혈관내피 Nitric Oxide Synthase 유전자의 다형성에 관한 연구

장현규<sup>\*</sup>, 김종완<sup>1</sup>, 김정옥<sup>2</sup>, 이신석<sup>3</sup>, 정원태<sup>4</sup>, 이성원<sup>4</sup>

단국대학교 내과학교실, 임상병리과학교실<sup>1</sup>, 울산의대 강릉병원 임상병리과학교실<sup>2</sup>, 전남대학교 내과학교실<sup>3</sup>, 동아대학교 내과학교실<sup>4</sup>

**목적:** Endothelial nitric oxide synthase (eNOS)에 의해 생성되는 nitric oxide는 혈관 생리에 중요한 역할을 하며, eNOS 유전자의 다형성이 있는 경우, 고혈압, 관상동맥질환 등 심혈관계 질환의 빈도가 증가된다고 알려져 있다. 그래서 eNOS 유전자 다형성 중 가장 많은 연구가 이루어진 exon 7의 Glu-Asp298 polymorphism과 intron 4의 a variable number of tandem repeats (VNTR) polymorphism 등 두 유전자의 다형성과 혈관염이 기본 병변으로 알려진 베체트병과 혈관염을 동반하는 다른 류마티스 질환과의 관계를 알아보려고 한다.

**방법:** ①65명의 ISG기준을 만족하는 베체트병 환자(female, 66.2%; 나이, 38.6 $\pm$ 8.5) (베체트병군), 27명의 혈관염을 동반한 다른 류마티스 질환 환자(female, 66.7%; 나이, 35.0 $\pm$ 11.9) (혈관염군) 및 80명의 건강대조군(female, 62.5%; 나이, 40.6 $\pm$ 11.6)을 대상으로 하였으며, 고혈압, 관상동맥질환 및 말기신부전증 환자는 제외하였다. ②환자군과 대조군 모두에서 Glu-Asp298 polymorphism은 PCR restriction fragment length polymorphism technique으로 검사하였고, VNTR polymorphism은 PCR로 genotyping하였으며, 베체트병군과 대조군에서 HLA-B51을 2-step PCR-SSP법으로 검사하였다. ③통계분석; 통계적 유의성은 chi-square로 검증하였고, 필요한 경우 multiple logistic regression analysis로 확인하였다. 베체트병 환자와 eNOS 유전자 다형성과의 관계에 대한 HLA-B51과의 linkage disequilibrium 영향을 배제하기 위해 총화분석과 Mantel-Haenszel weighted odds ratio를 계산하였다.

**결과:** ① Glu-Asp298 genotype은 베체트병군 또는 혈관염군과 대조군 간에 유의한 차이가 있었다(베체트병과 대조군,  $p=0.002$  및  $p_{\text{corr}}=0.004$ ; 혈관염군과 대조군,  $p<0.001$ ). 또한 Asp298 allele의 빈도는 베체트병군과 혈관염군에서 대조군에 비해 유의하게 높았다(베체트병과 대조군,  $p=0.003$  및  $p_{\text{corr}}=0.006$ , OR 3.2, 95%CI 1.4-7.3; 혈관염군과 대조군,  $p<0.001$ , OR 5.9, 95%CI 2.4-14.5). ②HLA-B51의 빈도는 베체트병군에서 대조군보다 유의하게 높았으며( $p=0.001$ , OR 3.3, 95%CI 1.6-6.7), 베체트병군을 HLA-B51유무에 따라 총화분석을 한 후에도 Glu-Asp298 genotype의 차이는 베체트병군과 대조군 간에 통계적 유의성이 유지되었다( $p=0.002$ , weighted OR 4.3, 95%CI 1.7-10.9). ③VNTR polymorphism의 genotype과 allele의 빈도는 베체트병군 또는 혈관염군과 대조군 간에 유의한 차이가 없었다. ④베체트병의 clinical variables 중 혈관을 침범한 환자에서 Glu-Asp298과 VNTR polymorphism이 유의하게 증가되어 있었으나, multiple logistic regression analysis후 통계적 유의성은 소실되었다.

**결론:** exon 7의 Glu-Asp298 polymorphism은 베체트병과 혈관염을 동반한 류마티스질환 환자에서 질병 유발인자의 하나일 것으로 추정되며, 베체트병에 대한 영향은 HLA-B51과 관계가 없이 독립적일 것으로 사료된다.