

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[✉], 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 β , 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

장현규¹, 김종완¹, 김점옥², 이신석³, 정원태⁴, 이성원⁴

단국대학교 내과학교실, 임상병리학교실¹, 울산의대 감염병원 임상병리학교실², 전남대학교 내과학교실³, 동아대학교 내과학교실⁴

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 알아보려 한다.

방법: ①65명의 ISG기준을 만족하는 베체트병 환자(female, 66.2%; 나이, 38.6±8.5) (베체트병군), 27명의 혈관염을 동반한 다른 류마티스 질환 환자(female, 66.7%; 나이, 35.0±11.9) (혈관염군) 및 80명의 건강대조군(female, 62.5%; 나이, 40.6±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_{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_{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.