

Los polimorfismos del ligando de alta afinidad por la P-selectina se asocian con la adhesión neutrófilo-plaqueta y con la enfermedad cerebrovascular isquémica

Polymorphisms of P-selectin glycoprotein ligand-1 are associated with neutrophil-platelet adhesion and with ischaemic cerebrovascular disease

M.L. Lozano, R. González-Conejero, J. Corral, J. Rivera, J.A. Iniesta, C. Martínez, V. Vicente

Br J Haematol 2001;115:969-76

El ligando glucoproteico para la P-selectina (PSGL-1) comparte características comunes con la glucoproteína plaquetaria Ib α . La reciente descripción de un polimorfismo en este receptor con un número variable de repeticiones en tándem (VNTR) que contiene 16, 15 o 14 repeticiones (alelos A, B o C) podría, de forma similar al GPIb α , ser funcionalmente relevante. La frecuencia alélica de dicho polimorfismo en 469 sujetos del sur de España fue similar a la descrita en otras poblaciones de raza blanca: 85% A, 14% B y 1% C. Se identificaron dos nuevos polimorfismos ligados genéticamente a la isoforma C: la sustitución de una Ser por una Phe en el residuo 273 y de una Met por Val en el 274. Para analizar la importancia funcional de estos polimorfismos en el receptor, se llevó a cabo un análisis de citometría de flujo para la interacción neutrófilo-plaqueta dependiente de la P-selectina. Los neutrófilos portadores del alelo C de menor tamaño y sustituciones en los residuos 273 y 274 presentaron una capacidad de unión a plaquetas activadas significativamente disminuida con respecto a los sueros A/B y A/A (intensidad media de fluorescencia de neutrófilos CD42b+ de 262 frente a 303 y 319, respectivamente; $p < 0,05$). La distribución del VNTR se analizó en tres estudios de casos y controles que incluyeron 104 pacientes con enfermedad cerebrovascular (ECV), 101 con enfermedad cardíaca coronaria (ECC) y 150 con trombosis venosa profunda (TVP). Los resultados demostraron que los alelos de menor tamaño (B y C) se asocian con un menor riesgo de ECV ($p = 0,008$). Por tanto, los polimorfismos del receptor PSGL-1 pueden influir en la adhesión neutrófilo-plaqueta, y representan un factor de riesgo para la ECV.

COMENTARIO

Las selectinas son moléculas de adhesión localizadas en las plaquetas y las células endoteliales activadas. Estas moléculas median los primeros fenómenos adhesivos y de rodamiento de los leucocitos que se producen en procesos inflamatorios y de trombosis¹. El ligando de alta afinidad por la P-selectina es el PSGL-1 (P-selectin glycoprotein

ligand 1). Éste se expresa en la superficie de la mayor parte de las células hematopoyéticas formando estructuras que se extienden desde la membrana para facilitar la unión a sus ligandos. El PSGL-1 presenta un polimorfismo caracterizado por un número variable de repeticiones en tándem en la región tipo mucina (polimorfismo VNTR). Los 3 alelos descritos, A, B y C, contienen 16, 15 y 14 repeticiones decaméricas, respectivamente². El incremento en el número de repeticiones conlleva que el dominio de unión del PSGL-1 se aleje de la membrana celular, lo que podría alterar la unión a la P-selectina y, por ello, la funcionalidad de los leucocitos.

Las selectinas se han implicado en la iniciación de la aterosclerosis, ya que tanto la acumulación de leucocitos como la deposición de fibrina en el trombo son dependientes de P-selectina³ y, dado que ratones deficientes en P-selectina presentan una mayor tendencia hemorrágica⁴, la actividad de unión P-selectina-PSGL-1 podría ejercer un papel relevante en el desarrollo de procesos trombóticos. Así, el objetivo del presente trabajo⁵ ha sido profundizar en la frecuencia y consecuencias funcionales del polimorfismo VNTR del PSGL-1 y analizar su papel en la incidencia de episodios trombóticos. La distribución del polimorfismo VNTR en la población estudiada (469 individuos del sur de España) fue similar a la descrita previamente². Un 72% de los individuos fueron homocigotos para la variante A, un 22,6% heterocigotos A/B, un 2,3% heterocigotos A/C, un 2,3% homocigotos B/B y un 0,4% heterocigotos B/C. Por otro lado, se identificó una variante inusual denominada B' en uno de los 70 alelos B analizados, así como dos nuevos polimorfismos en el alelo C: la sustitución de una Ser por una Phe en el residuo 273 y de una Met por Val en el 274. En ensayos in vitro, se observó que la adhesión de plaquetas activadas a neutrófilos es dependiente del genotipo PSGL-1, siendo menor en neutrófilos que contenían el alelo C (el más corto). Por otro lado, mediante estudios de casos y controles se observó una mayor prevalencia del alelo A en pacientes con episodios cerebrovasculares agudos (CVD) frente al grupo control (17,3 frente a 10,1; $p < 0,008$), no observándose prevalencia de ningún polimorfismo PSGL-1 ni en pacientes con enfermedad coronaria aguda ni con trombosis venosa profunda. Por tanto, la presencia de los alelos más cortos (B y C) tendría un papel protector frente al desarrollo de CVD.

Estos resultados concuerdan con los datos obtenidos mediante ensayos de transfección con construcciones de PSGL-1, en los que la reducción del número de repeticiones en tándem condujo a una disminución en la capacidad de unión a P-selectina⁶. También el GP Ib α , que tiene un gran número de similitudes estructurales y funcionales con el PSGL-1, presenta polimorfismos (uno de ellos VNTR) que se asocian con un incremento en el riesgo de trombosis arterial⁷⁻⁹.

En conclusión, se han identificado dos nuevos polimorfismos del PSGL-1 asociados al polimorfismo VNTR el cual modularía la capacidad de adhesión de

plaquetas a neutrófilos contribuyendo al riesgo de accidentes cerebrovasculares en pacientes con factores de riesgo. Estos polimorfismos estructurales podrían ser potenciales fuentes de variación funcional en la población y debería evaluarse si, además de afectar a la incidencia de episodios trombóticos, podrían influir en el desarrollo de los procesos inflamatorios.

C. Rodríguez

Bibliografía

1. Dong ZM, Chapman SM, Brown AA, Frenette PS, Hynes R, Wagner DW. The combined role of P- and E-selectin in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1998;102:145-52.
2. Afshar-Kharghan V, Diz-Küçükkaya R, Ludwig EH, Marian AJ, López JA. Human polymorphism of P-selectin glycoprotein ligand attributable to variable numbers of tandem decameric repeats in the mucin-like region. *Blood* 2001;97:3306-7.
3. Palabrica T, Lobb R, Furie BC, Aronovitz M, Benjamín C, Hsu YM, et al. Leukocyte accumulation promoting fibrin deposition is mediated in vivo by P-selectin on adherent platelets. *Nature* 1992;359:848-51.
4. Subramaniam M, Frenette PS, Saffaripour S, Hynes RO, Wagner DW. Defects in hemostasis in P-selectin-deficient mice. *Blood* 1996;87:1238-42.
5. Lozano ML, González-Conejero R, Corral J, Rivera J, Iniesta JA, Martínez C, et al. Polymorphisms of P-selectin glycoprotein ligand-1 are associated with neutrophil-platelet adhesion and with ischaemic cerebrovascular disease. *Br J Haematol* 2001;115:969-76.
6. Pouyani T, Seed B. PSGL-1 recognition of P-selectin is controlled by a tyrosine sulfation consensus at the PSGL-1 amino terminus. *Cell* 1995;83:333-43.
7. González-Conejero R, Lozano ML, Rivera J, Corral J, Iniesta JA, Moraleda JM, et al. Polymorphisms of platelet membrane glycoprotein b α associated with arterial thrombotic disease. *Blood* 1998;92:2771-6.
8. Murata M, Matsubara Y, Kawano K, Zama T, Aoki N, Yoshino H, et al. Coronary artery disease and polymorphisms in a receptor mediating shear stress-dependent platelet activation. *Circulation* 1997;96:3281-6.
9. Sonoda A, Murata M, Ito D, Tanahashi N, Ohta A, Tada Y, et al. Association between platelet glycoprotein Ib β genotype and ischemic cerebrovascular disease. *Stroke* 2000;31:493-7.