

El estudio describe, por vez primera, un análisis simultáneo de variantes genéticas y del polimorfismo APOE-ε4 con los niveles de triglicéridos en una voluminosa y bien caracterizada población española. Los resultados muestran claramente un efecto independiente de los polimorfismos estudiados, con una asociación entre HindIII y S447X con una cifra más baja de triglicéridos, y una asociación de D9N,N291S,S19W y el alelo APOE-ε4 con cifras elevadas de triglicéridos. Aún más, la combinación de dos polimorfismos asociados a niveles bajos confiere un factor protector adicional a la hipertrigliceridemia. El presente trabajo confirma algunas de las asociaciones previamente descritas entre variantes génicas y niveles de triglicéridos¹⁻⁴. Sin embargo, es la primera vez que se analizan conjuntamente tantos polimorfismos y en una población tan numerosa.

Algunos estudios recientes llevados a cabo por el interés en buscar las asociaciones genéticas que puedan estar implicadas en la prevención cardiovascular ha reforzado la idea de que ciertas combinaciones de polimorfismos, entre las que se incluyen algunos de los genes analizados en este trabajo, pueden, en efecto, predecir la enfermedad cardiovascular⁵.

Naturalmente, el trabajo se circunscribe a un área española, específicamente población española mediterránea, y eso podría limitar la generalización de los resultados. Además, y como señalan los autores, es bastante probable que hubiera que considerar más genes y más polimorfismos de los analizados en el trabajo. Y finalmente hay que considerar la más que verosímil influencia de la dieta y de la actividad física en la expresividad clínica de un determinado genotipo (lo que se ha venido llamando epigenética).

En cualquier caso, algunas de las variantes genéticas estudiadas pueden estar claramente asociadas a la presencia o ausencia de hipertrigliceridemia, lo que resulta altamente

sugerente para el estudio futuro de las dislipidemias genéticas.

Bibliografía

1. Wittrup HH, Andersen RV, Tybjaerg-Hansen A, Jensen GB, Nordestgaard BG. Combined analysis of six lipoprotein lipase genetic variants on triglycerides, high-density lipoprotein, and ischemic heart disease: cross-sectional, prospective, and case-control Studies from the Copenhagen City Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1438-45.
2. Hubacek JA. Apolipoprotein A5 and triglyceridemia. Focus on the effects of the common variants. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43:897-902.
3. Wittrup HH, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis. *Circulation*. 1999;99:2901-7.
4. Corella D, Guillen M, Saiz C, Portoles O, Sabater A, Cortina S, et al. Environmental factors modulate the effect of the APOE genetics polymorphism on plasma lipid concentrations: ecogenetic studies in a Mediterranean Spanish population. *Metabolism*. 2001;50:936-44.
5. Morrison AC, Bare LA, Chambliss LE, Ellis SG, Malloy M, Kane JP, et al. Prediction of coronary heart disease risk using a genetic risk score: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Epidemiol*. 2007;166:28-35.

Joaquín J. Millán Pérez

Departamento de Medicina. Facultad de Medicina,
Universidad Complutense, Madrid, España

Correo electrónico: jjmillanperez@gmail.com

doi:10.1016/j.arteri.2011.03.004

Aterosclerosis acelerada en lupus eritematoso sistémico: papel de las citoquinas proinflamatorias y su aplicación terapéutica

López-Pedrera C, Aguirre MA, Barbaresco N, Cuadrado MJ. Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2010. doi: 10.1155/2010/607084.

Resumen: El lupus eritematoso sistémico, una enfermedad autoinmune multisistémica crónica con un amplio abanico de manifestaciones clínicas, se asocia a una aterosclerosis (AT) acelerada y a un riesgo incrementado de complicaciones cardiovasculares. Existen ciertos factores relevantes que afectan directamente al desarrollo de esta AT: el funcionamiento del sistema inmune, la activación del sistema de complemento, y los cambios en la producción y en la actividad de una compleja red de citoquinas, incluyendo el interferón tipo I y tipo II, los estimulantes de linfocitos B (BLyS), TNF α , IL-6, IL-7, y los inhibidores

de la migración de macrófagos (MIF). Los autoanticuerpos, que también son responsables de la activación y expresión de citoquinas proinflamatorias, desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de la AT. Estudios en genómica y proteómica han contribuido al descubrimiento de genes y de proteínas relacionadas con la AT, incluyendo algunos que podrían ser apropiados para su empleo como biomarcadores. Gracias a todo esto, podemos permitirnos el uso de nuevos fármacos, muchos de los cuales se evalúan en ensayos clínicos: inhibidores de INF y TNF α , terapias directas sobre células B, oligodesoxinucleótidos sintéticos, inmunoglobulinas intravenosas, o estatinas. La clave del presente trabajo radica en resumir evidencias recientes, mostrando el papel de las citoquinas en el desarrollo de AT en el lupus eritematoso sistémico; así como el fundamento, los aspectos relativos a la seguridad de su empleo como terapias combinadas para prevenir la AT y las enfermedades cardiovasculares.

Comentario

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune multisistémica crónica con una gran variabilidad en

las manifestaciones clínicas (rash cutáneo, fotosensibilidad, lesiones discordes, artritis/artralgias, nefritis, alteración del sistema nervioso central, del corazón o del pulmón). Su patogenia se atribuye a la presencia de autoanticuerpos antinucleares circulantes frente a una gran diversidad de抗igenos nucleares (ADN, ribonucleoproteína, proteínas ligadas a ARN, complejo Sm, subunidades de la fracción 1 del complemento y fosfolípidos). Asimismo, es característica una disfunción de los linfocitos T y B. Aunque la patogenia es una disregulación del sistema inmune, la afectación de varios órganos sistémicos frecuentemente conduce a ciertas morbilidades (insuficiencia renal, hipertensión arterial...). Recientemente, se ha demostrado de una forma clara que una arteriosclerosis acelerada en los pacientes con lupus eritematoso sistémico puede contribuir a una mortalidad prematura de estos pacientes¹.

La arteriosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica de las arterias, y su desarrollo se encuentra acelerado en las enfermedades autoinmunes². En distintos estudios se ha demostrado que existe alteración vascular (aumento del grosor de la íntima media, placas carotídeas, y calcificaciones arteriales coronarias) en pacientes con enfermedades sistémicas, como es el caso del lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, y el síndrome antifosfolípido.

Si los estudios clínicos han demostrado esta asociación, también los experimentales han sido concordantes con los anteriores. Se ha sugerido que la respuesta inmune natural y adquirida puede participar tanto en el desarrollo de la lesión vascular aterosclerótica, como en el de las enfermedades autoinmunes. En la actualidad se ha comprobado que algún autoanticuerpo, como por ejemplo frente a LDL oxidadas, frente a 2-GP-1, frente a proteínas de choque térmico (antiHSP60/65), se puede encontrar implicado en la patogenia de la arteriosclerosis^{3,4}.

A pesar de lo expuesto con anterioridad, todavía existe un cierto grado de controversia sobre la asociación entre un proceso que afecta al sistema vascular (arteriosclerosis) y otro que afecta al sistema conectivo. De estos últimos, la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico son los más comúnmente asociados.

Algunos otros factores propios de las enfermedades sistémicas, y no solo la inflamación crónica pueden contribuir a esta asociación. Es el caso del tratamiento esteroideo.

El trabajo que se presenta desgrana los factores que pueden influir en el desarrollo de arteriosclerosis y de los mecanismos que lo sustentan: la formación de inmunocomplejos, la activación del complemento, la alteración local en la pared vascular del balance oxidación/antioxidación, y los cambios en la producción y en la actividad de un conjunto de citoquinas^{5,6}.

La caracterización de las bases moleculares de las anomalías de señalización del sistema inmune puede conducir a esclarecer la relación entre arteriosclerosis/enfermedad cardiovascular/enfermedad del sistema inmune, lo que incluso podría aclarar algunos aspectos de la patogenia de tales enfermedades sistémicas.

Bibliografía

- Petri M. Detection of coronary artery disease and the role of traditional risk factors in the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus*. 2000;9:170–5.
- Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsura E, Cerinic MM, Ronda M, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. *Circulation*. 2005;112:3337–47.
- Xu Q, Schett G, Perschinka H, Mayr M, Egger G, Oberholzner F, et al. Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population. *Circulation*. 2000;102:14–20.
- Kobayashi K, Kishi M, Atsumi T, Bertolaccini ML, Makino H, Sakairi N, et al. Circulating oxidized LDL forms complexes with β 2-glycoprotein I: implication as an atherogenic autoantigen. *J Lipid Res*. 2003;44:716–26.
- Avalos I, Rho YH, Chung CP, Stein CM. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatology*. 2008;26 Suppl 51:S5–13.
- Van Leuven SI, Kastelein JJP, D'Cruz DP, Hughes GR, Stroes ES. Atherogenesis in rheumatology. *Lupus*. 2006;15:117–21.

Joaquín J. Millán Pérez
Departamento de Medicina, Facultad de Medicina,
Universidad Complutense, Madrid, España

Correo electrónico: jjmillanperez@gmail.com

doi:10.1016/j.arteri.2011.03.005