

La genética de las citoquinas involucrada en la patogenia de la enfermedad coronaria

RICARDO J. GELPI¹

La patogenia de la enfermedad coronaria de origen aterosclerótico o arteriosclerótico ha ido cambiando significativamente con el tiempo. En sus orígenes era una patología puramente vascular y localizada en el órgano enfermo, que se producía porque una placa aterosclerótica ocluía un vaso. A su vez, dicha placa era consecuencia de un cúmulo de lípidos y calcio que crecía en forma pasiva por simple acumulación de estos elementos. Sin embargo, en los últimos años estos conceptos pasivos y estructuralistas cambiaron radicalmente. Hoy la enfermedad coronaria aterosclerótica es un proceso dinámico y sistémico que involucra no sólo al órgano afectado sino a todo el organismo; además, el trastorno metabólico, si bien es un factor determinante, no es la única etiología. Los procesos inflamatorios e inmunológicos, mediados por activación de citoquinas, factores de crecimiento, linfocitos T, monocitos y su transformación en macrófagos, son sólo algunos de los elementos celulares y/o humorales que están involucrados en la nueva patogenia de esta enfermedad. La incorporación de estos conceptos a la enfermedad coronaria no sólo contribuyó a conocer con más detalle su patogenia, sino que también a veces estos marcadores inflamatorios y/o inmunológicos se transformaron en predictores de la evolución de esta enfermedad. Un ejemplo de este concepto es el caso de la proteína C reactiva que, aunque con cierta controversia, es un predictor de la evolución de esta enfermedad en pacientes con angina inestable. Sin embargo, la patogenia de la enfermedad coronaria no termina en esto, ya que en los últimos años aparecieron trabajos que muestran que estos hallazgos inflamatorios e inmunológicos tienen su origen en alteraciones genéticas. Así, existe cierta evidencia experimental en la literatura de que ciertos polimorfismos en un sitio definido de un cromosoma

que codifica la expresión del factor de necrosis tumoral modifica la prevalencia de la enfermedad coronaria en hombres de edad mediana, (1) o que el polimorfismo del gen del TGF- β 1 se correlaciona con el desarrollo de vasculopatía coronaria en pacientes trasplantados. (2) El trabajo de Gurfinkel y colaboradores (3) hace un aporte original al conocimiento de los aspectos genéticos de la enfermedad coronaria, al mostrar evidencia experimental de que ciertos descendientes de europeos radicados en la Argentina poseen un genotipo de alta producción de citoquinas TGF- β 1, baja de TNF- α y presencia frecuente de un alelo HLA B44, hallazgos éstos asociados con mayor probabilidad de accidentes coronarios. Lo interesante de este hallazgo es que estas alteraciones genéticas no sólo forman parte de la patología sino que también, en la medida que las conozcamos, pueden comportarse como predictores de la enfermedad. En genética existen postulados fundamentales, uno de los cuales dice que la estructura y la función de un órgano dependen de dos tipos de factores: los ambientales y los genéticos. (4) El problema mayor reside en poder discriminar la identidad y la importancia del factor ambiental y también del genético.

En la enfermedad coronaria hoy conocemos bien los ambientales representados por los factores de riesgo, tanto como integrantes de la patogenia así como predictores de riesgo. Todo parece indicar que vamos en camino de conocer con el mismo detalle los genéticos, completando de esta manera el círculo de la enfermedad coronaria. La gran pregunta, una vez que conozcamos todo el espectro patogénico de la enfermedad coronaria, desde lo ambiental hasta lo genético, es: ¿cuánto tardaremos para poder aplicar una terapéutica racional basada en esos conocimientos?

¹ Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

BIBLIOGRAFIA

1. Keso T, Perola M, Laippala P y col. Polymorphisms within the tumor necrosis factor locus and prevalence of coronary artery disease in middle-aged men. *Atherosclerosis* 2001; 154: 691-697.
2. Densem CG, Hutchinson IV, Cooper A y col. Polymorphism of the transforming growth factor-beta 1 gene correlates with development of coronary vasculopathy following cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19: 551-556.
3. Gurfinkel E, Padros K, Mautner B y col. Polimorfismo genético de citoquinas y distribución alélica del sistema HLA entre algunos descendientes de europeos en la Argentina con enfermedad coronaria. *Rev Argent Cardiol* 2001; 69: 404-411.
4. Solari JS. *Genética humana*. Editorial Médica Panamericana; 2000.