

Artículo original

El polimorfismo de un solo nucleótido *PLAU* P141L se asocia con el grado de circulación colateral en pacientes con enfermedad arterial coronaria

Joan Duran^a, Pilar Sánchez-Olavarría^{a,b}, Marina Mola^{a,c}, Víctor Götzens^a, Julio Carballo^d, Eva Martín-Pelegri^d, Màrius Petit^d, Bruno García del Blanco^e, David García-Dorado^e y Josep M. de Anta^{a,*}

^a Unidad de Anatomía y Embriología Humanas, Departamento de Patología y Terapéutica Experimental, Facultad de Medicina, Campus de Ciencias de la Salud de Bellvitge, Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Departamento de Estadística, Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile

^c Grupo de Investigación Neurovascular (NEUVAS), IMIM-Hospital del Mar, PRBB-Parque de Investigación Biomédica de Barcelona, Barcelona, España

^d Departamento de Cardiología y Hemodinamia, Centro Cardiovascular Sant Jordi, Barcelona, España

^e Departamento de Cardiología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

Historia del artículo:

Recibido el 6 de septiembre de 2013

Aceptado el 13 de noviembre de 2013

On-line el 3 de abril de 2014

Palabras clave:

Activador del plasminógeno

Polimorfismo rs2227564

Circulación colateral

Estudio de asociación

RESUMEN

Introducción y objetivos: El gen *PLAU*, que codifica para el activador del plasminógeno tipo urocinasa, desempeña un papel destacado en el crecimiento colateral. Se ha investigado si el polimorfismo *PLAU* P141L (C > T), que causa una mutación en el dominio *kringle* de la proteína, se asocia con la circulación colateral coronaria en una cohorte de 676 pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Métodos: Se genotipificó el polimorfismo de muestras de sangre mediante prueba basada en TaqMan, y la circulación colateral se evaluó por el método Rentrop. Las asociaciones de las variantes alélicas y los genotipos con la circulación colateral se examinaron mediante modelos de regresión logística multivariable ajustados por las variables clínicamente relevantes.

Resultados: Los pacientes con circulación colateral deficiente (Rentrop 0-1; n = 547) presentaron mayor frecuencia del genotipo TT que aquellos con buena circulación colateral (Rentrop 2-3; n = 129; p = 0,020). Por otra parte, el alelo T fue más frecuente en los paciente con circulación deficiente (p = 0,006). La *odds ratio* de los portadores del alelo T de presentar una circulación colateral deficiente (ajustada por variables clínicamente relevantes) fue estadísticamente significativa en el modelo dominante (*odds ratio* = 1,83 [intervalo de confianza del 95%, 1,16-2,90]; p = 0,010) o el aditivo (*odds ratio* = 1,73 [intervalo de confianza del 95%, 1,14-2,62]; p = 0,009).

Conclusiones: Se demuestra una asociación entre la circulación colateral coronaria y el polimorfismo *PLAU* P141L. Los pacientes con la variante 141L tienen mayor riesgo de tener una circulación colateral deficiente.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The *PLAU* P141L Single Nucleotide Polymorphism Is Associated With Collateral Circulation in Patients With Coronary Artery Disease

ABSTRACT

Introduction and objectives: Urokinase-type plasminogen activator, which is encoded by the *PLAU* gene, plays a prominent role during collateral arterial growth. We investigated whether the *PLAU* P141L (C > T) polymorphism, which causes a mutation in the kringle domain of the protein, is associated with coronary collateral circulation in a cohort of 676 patients with coronary artery disease.

Methods: The polymorphism was genotyped in blood samples using a TaqMan-based genotyping assay, and collateral circulation was assessed by the Rentrop method. Multivariate logistic regression models adjusted by clinically relevant variables to estimate odds ratios were used to examine associations of *PLAU* P141L allelic variants and genotypes with collateral circulation.

Results: Patients with poor collateral circulation (Rentrop 0-1; n = 547) showed a higher frequency of the TT genotype than those with good collateral circulation (Rentrop 2-3; n = 129; P = .020). The T allele variant was also more common in patients with poor collateral circulation (P = .006). The odds ratio of having poorly developed collaterals in patients bearing the T allele (adjusted for clinically relevant variables) was statistically significant under the dominant model (*odds ratio* =1.83 [95% confidence interval, 1.16-2.90]; P = .010) and the additive model (*odds ratio* =1.73 [95% confidence interval, 1.14-2.62]; P = .009).

Keywords:

Plasminogen activator

rs2227564 polymorphism

Collateral circulation

Association study

* Autor para correspondencia: Unidad de Anatomía y Embriología Humanas, Departamento de Patología y Terapéutica Experimental, Facultad de Medicina, Campus de Ciencias de la Salud de Bellvitge, Universitat de Barcelona, Feixa Llarga s/n, 08907 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España.

Correo electrónico: janta@ub.edu (J.M. de Anta).

Conclusions: An association was found between coronary collateral circulation and the *PLAU* P141L polymorphism. Patients with the 141L variant are at greater risk of developing poor coronary collateral circulation.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Abreviaturas

CCC: circulación colateral coronaria
 DM: diabetes mellitus
 EAC: enfermedad arterial coronaria
 SNP: polimorfismo de un solo nucleótido
 uPA: activador del plasminógeno tipo urocinasa (*urokinase-type plasminogen activator*)

INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial coronaria (EAC) es la principal causa de muerte en los países industrializados¹⁻⁴. En la EAC, el crecimiento de las arterias colaterales coronarias (arteriogénesis coronaria) se ha reconocido como una fuente alternativa de aporte sanguíneo a un área miocárdica afectada por la isquemia^{1,3}. Los pacientes con niveles elevados de colateralización tienen un 36% menos riesgo de mortalidad que los pacientes con bajos niveles de colateralización⁵. Un desencadenante importante en la etiología de la formación de arterias colaterales son la isquemia crónica y la extensión de la carga aterosclerótica. Aun así, la capacidad de los pacientes con EAC para inducir el crecimiento colateral es muy heterogéneo, incluso en aquellos con arterias totalmente ocluidas⁶, y probablemente se trata de un proceso determinado genéticamente^{7,8}.

Fulton⁹ demostró que el corazón humano contiene una gran red colateral preexistente incluso antes de la aparición de la enfermedad aterosclerótica obstructiva (revisado por Van Royen et al¹⁰). La arteriogénesis se basa en la presencia de estas arteriolas colaterales que interconectan ramas laterales proximal y distalmente a la arteria ocluida (anastomosis)^{10,11}. Tras la oclusión de una arteria, la redirección del flujo sanguíneo a través de conexiones arteriolas preexistentes desencadena, en primera instancia, el aumento de fuerzas mecánicas tales como la tensión de cizallamiento y la tensión circunferencial de la pared, a través del gradiente de presión formado entre la región de alta presión, proximal a la oclusión, y la región de baja presión, distal¹¹⁻¹³. Estas fuerzas inducen el crecimiento colateral coronario. Este proceso supone la remodelación estructural completa de la pared arterial, que a su vez comprende la proliferación de las células endoteliales y de las células de la musculatura lisa y, finalmente, la reorganización del componente extracelular y de la lámina elástica interna. Juntos, estos procesos conducen a una reducción en la tensión de cizallamiento de la pared arterial hasta valores basales fisiológicos¹⁴.

Las células endoteliales perciben la tensión de cizallamiento y transforman esta señal en cambios en la expresión génica¹¹⁻¹⁵. De este modo, el endotelio se activa, y se promueve la atracción y la adhesión de los monocitos que secretarán factores de crecimiento y citocinas a las arterias en crecimiento¹¹. En su fase temprana, el crecimiento arterial colateral se asocia con un aumento de la expresión del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos-1 en el sitio del vaso donde tiene lugar la remodelación, mientras que los monocitos suministran por vía paracrina los ligandos (factores de crecimiento de fibroblastos) que promueven el crecimiento¹⁵. La activación del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos-1 por factores de crecimiento de fibroblastos por

factores de crecimiento de fibroblastos origina la activación de la vía de Ras/Raf, MEK1/2, ERK1/2 y, finalmente, el aumento de la expresión del factor de respuesta de crecimiento temprano-1, implicado en la iniciación de un fenotipo migratorio e invasivo en las células endoteliales y en las del músculo liso. El factor de respuesta de crecimiento temprano-1 induce la expresión del activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPA)¹⁴.

El uPA es fundamental en la regulación de la adhesión celular, la migración y la proliferación¹⁶ y la remodelación de la pared arterial debida a lesiones mecánicas y durante la arteriogénesis¹⁶⁻¹⁹. El uPA convierte el plasminógeno en plasmína, que a su vez activa factores de crecimiento, formas latentes de citocinas y metaloproteinasas de matriz 2 y 9, que participan en la degradación, estrictamente localizada, de la matriz extracelular, crucial para permitir la migración de células musculares lisas y la formación de la neointima^{16,17} durante el crecimiento colateral.

PLAU, el gen que codifica para uPA, se localiza en el cromosoma 10q22.2 entre dos regiones que muestran vinculación con la enfermedad de Alzheimer²⁰. El polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) rs2227564 (un polimorfismo C/T de la segunda base del codón 141 del gen *PLAU*) causa una mutación de cambio de sentido (de prolina a leucina) en el dominio *kringle* de uPA, que tiene un efecto funcional en la unión del cimógeno de la fibrina a uPA²¹. Aunque este SNP se ha asociado con varias enfermedades²²⁻²⁹, su asociación con la arteriogénesis coronaria no se ha estudiado hasta la fecha. El objetivo de nuestro estudio es evaluar la asociación del polimorfismo *PLAU* P141L con el crecimiento arterial colateral coronario, planteando la hipótesis que la variante *PLAU* L141 se asocia con una respuesta arteriogénica reducida en los pacientes con EAC.

MÉTODOS

Estudio y selección de los pacientes

El estudio se realizó de conformidad con la Declaración de Helsinki y el protocolo aprobado por el Comité de Bioética del Centre Cardiovascular Sant Jordi y el Hospital Universitari de la Vall d'Hebron para el periodo comprendido entre 2008 y 2012. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado y se obtuvo su autorización por escrito.

Se seleccionó a los participantes en el estudio consecutivamente de entre los pacientes sometidos a cateterización diagnóstica de las arterias coronarias. Se incluyó una cohorte de 677 pacientes con EAC y estenosis grave ($\geq 70\%$). Se excluyó a los pacientes con infarto agudo de miocardio reciente (< 1 mes), anemia, angioplastia reciente, revascularización previa por intervención coronaria percutánea, cirugía de *bypass* de la arteria coronaria, infección o inflamación o insuficiencia renal crónica. Se estudió con detalle la historia clínica de cada paciente y se registraron las características demográficas, clínicas y de laboratorio de cada uno. Hipertensión, diabetes mellitus (DM), tipo de DM, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, antecedentes de tabaquismo, antecedentes familiares de cardiopatías, antecedentes de angina de pecho y tipo de angina e infarto agudo de miocardio se registraron como variables categóricas (presencia o ausencia).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3012883>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3012883>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)