



6000-16. HAPLOTIPOS DE BAJA ACTIVIDAD TRANSCRIPCIONAL DE LA METALOPROTEASA DE MATRIZ EXTRACELULAR 1 SON MENOS FRECUENTES EN PACIENTES CON VÁLVULA AÓRTICA BICÚSPIDE Y ANEURISMA DE AORTA ASCENDENTE

Juan Pablo Flórez Muñoz, Irene Álvarez Pichel, María Martín Fernández, César Morís de la Tassa, Manuel Naves Díaz, María Palacín Fernández, Jorge B. Cannata Andía y María Isabel Rodríguez García del Área del Corazón del Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias) y Servicio de Metabolismo Óseo y Genética Molecular del Hospital Universitario Central de Asturias.

Resumen

Antecedentes y objetivos: La válvula aórtica bicúspide (VAB) es la malformación congénita cardíaca más frecuente con una prevalencia de 1-2%, y representa un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad valvular, dilatación y disección aórtica. Se ha descrito un patrón hereditario o familiar en un 10-30% de los casos, aunque su sustrato genético no ha sido identificado. Por otro lado, en la pared aórtica de pacientes con VAB y aneurisma de aorta se ha objetivado un aumento en la expresión y actividad de metaloproteasas de la matriz extracelular (MMPs). Se han descrito varios polimorfismos en el promotor de la MMP1 que afectan a los niveles de la proteína. Nuestro objetivo era analizar las frecuencias de estos polimorfismos en una muestra de pacientes con VAB y en un grupo control de pacientes con válvula aórtica tricúspide (VAT), analizando las diferencias entre ambos.

Métodos: Estudiamos 90 pacientes con VAB y 76 controles con VAT, diagnosticados por ecocardiograma. Analizamos los polimorfismos -1607 1G/2G, -519 A/G y -340 T/C mediante PCR-RFLP y comparamos las frecuencias alélicas, genotípicas y haplotípicas mediante los test estadísticos adecuados.

Resultados: Los 90 pacientes con VAB presentaban una edad media de 50 ± 15 años, 79% varones, 48% con estenosis, 50% con insuficiencia, 46% con aneurisma de aorta ascendente (AAA), 8% coartación de aorta y 11% con antecedentes familiares. Los 76 controles presentaban una edad media de 69 ± 10 años, 60% varones. No encontramos diferencias significativas en las frecuencias de ninguno de los polimorfismos individuales entre casos y controles, ni ninguna asociación con estenosis, insuficiencia o AAA. Sin embargo, el haplotipo formado por la combinación de los 3 alelos con menor actividad transcripcional descrita (1G/A/C), es significativamente menos frecuente en pacientes con VAB (5% frente a 12,7%; $p = 0,012$; OR = 0,36 [IC95% 0,15-0,82]). Esta asociación es más marcada cuando consideramos solo hombres ($p = 0,0009$; IC95% 0,10-0,59). Además, entre los individuos con VAB, el haplotipo 1G/A/T, también poco activo, es mucho menos frecuente en individuos que presentan AAA (5,1% frente a 18%; $p = 0,01$; OR = 0,25 [IC95% 0,08-0,76]).

Conclusiones: Los pacientes con VAB y que además presentan AAA tienen menos frecuentemente haplotipos de MMP1 considerados protectores, lo que va en la línea de la mayor actividad metaloproteasa presente en estos pacientes, y que se asocia con la aparición de AAA.