

Polimorfismos de metaloproteasas y válvula aórtica bicúspide

Sra. Editora:

Hemos leído con gran interés y admiración el trabajo de la doctora Pastora Gallego sobre enfermedad vascular de la pared arterial en las cardiopatías congénitas que ha sido recientemente publicado en el suplemento que la revista ha dedicado a las cardiopatías congénitas del adulto¹. Nos ha parecido de especial interés el apartado dedicado a la válvula aórtica bicúspide (VAB), entidad ésta de gran relevancia tanto por su prevalencia (entre el 0,5 y el 2% de la población, tal como se menciona en el trabajo) como por sus implicaciones clínicas. Se trata, sin embargo, de una enfermedad desconocida, tanto en cuanto a sus mecanismos patogénicos como en lo referente a sus bases genéticas.

Como ya ha sido referido por otros autores, los pacientes con VAB constituyen, además, una población heterogénea con un amplio espectro de manifestaciones². En cuanto a su patogenia, y como bien menciona la Dra. Gallego, Fedak et al³ observaron en pacientes con VAB una disminución del contenido de fibrilina 1 en su pared vascular, lo cual conducía a una mayor producción de metaloproteasas de matriz (MMP) capaces de fragmentar y debilitar la matriz extracelular, hecho este que finalmente se traduce en degeneración y dilatación de la pared aórtica³. El análisis de la expresión genética de las MMP en pacientes con VAB también se ha estudiado sin resultados definitivos; por otro lado, se ha publicado recientemente una correlación

entre las concentraciones plasmáticas de metaloproteasa de matriz-2 (MMP-2) y la dilatación proximal de la aorta en pacientes con VAB^{4,5}.

En relación con las bases genéticas de la VAB y el incremento de la expresión de MMP en la pared aórtica de estos pacientes, nuestro grupo está analizando actualmente, en pacientes con VAB y en un grupo control de pacientes con válvula aórtica tricúspide (VAT), las frecuencias de diversos polimorfismos de la región promotora de la MMP-1 relacionados con las concentraciones de la proteína. Hasta la fecha, hemos analizado a 72 pacientes con bloqueo auriculoventricular (BAV) y 63 controles con VAT diagnosticados mediante ecocardiograma. Hemos analizado los polimorfismos -1607 1G/2G, -519 A/G y -340T/C mediante reacción en cadena de la polimerasa-polimorfismo en la longitud de los fragmentos de restricción y hemos comparado las frecuencias alélicas, genotípicas y haplotípicas, mediante los tests estadísticos adecuados. Como resultados, hasta ahora, tenemos en el grupo de VAB un 79% de varones, con una media de edad de 50 ± 15 años; de ellos, más de la mitad presentó insuficiencia aórtica significativa; en los demás predominaba la estenosis valvular. Un 47% de los casos además tenía un aneurisma de aorta ascendente (AAA) asociado, y había historia familiar previa en un 12,5%, hecho que alimenta la hipótesis de una agrupación familiar. No hemos encontrado, hasta el momento, diferencias significativas en las frecuencias entre los casos y los controles en ninguno de los polimorfismos estudiados, ni tampoco diferencias en el grupo de pacientes con VAB entre aquellos que presentaban estenosis, regurgitación o AAA.

Estos datos preliminares señalan, hasta la fecha, que el aumento de la actividad de las MMP en la pared aórtica de estos pacientes no es secundario a los polimorfismos que hemos analizado. Nuestro estudio sigue en marcha, y esperamos que en un futuro, con el estudio de otros genes candidatos, podamos contribuir a mejorar el conocimiento de esta frecuente y heterogénea enfermedad, de gran interés tanto para el clínico como para el investigador, no sólo por el riesgo de complicaciones graves, sino también por el gran desconocimiento todavía existente en cuanto a sus mecanismos patogénicos.

María Martín^a, Isabel Rodríguez^b, María Palacín^c
y Eliecer Coto^c

^aÁrea del Corazón. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

^bServicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

^cLaboratorio de Genética Molecular. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

2. Della Corte A, Bancone C, Quarto C, Dialetto G, Covino FE, Scardone M, et al. Predictors of ascending aortic dilatation with bicuspid aortic valve: a wide spectrum of disease expression. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:397-404.
3. Fedak PW, De Sa MP, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J, et al. Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations: implications for aortic dilatation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126:797-806.
4. Wilton E, Bland M, Thompson M, Jahangiri M. Matrix metalloproteinase expression in the ascending aorta and aortic valve. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:40-1.
5. Tzemos N, Lyseggen E, Silversides C, Jamorski M, Tong JH, Harvey P, et al. Endothelial function, carotid-femoral stiffness, and plasma matrix metalloproteinase-2 in men with bicuspid aortic valve and dilated aorta. *J Am Coll Cardiol.* 2010;16:55:660-8.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gallego P. Enfermedad vascular de la pared arterial en las cardiopatías congénitas. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2009;9:E30-9.