

ESTUDIO DEL SISTEMA FIBRINOLÍTICO Y DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS DEL T-PA Y DEL PAI-1, EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Rodríguez-Martín JM^a, Zea MA^b, Raya JM^a, Carrillo F^b, Machado P^a, Reina P^a, Martín T^a, Morabito L^a, Hernández-Nieto L^a.

Servicios de Hematología y Hemoterapia^a, y Neurología^b. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna – Tenerife.

Introducción: Muchos de los factores y cofactores de la hemostasia son a su vez constitutivos del sistema nervioso central (SNC), y participan en el desarrollo de procesos cerebrales esenciales, en estrecha relación tanto con procesos neurobiológicos como con la cascada inflamatoria. En concreto, los componentes del sistema fibrinolítico (fundamentalmente el plasminógeno, t-PA, PAI-1 y #a2-antiplasmina) están implicados en la fisiopatología de los procesos neuroinflamatorios. Nuestro objetivo fue analizar su papel, así como el de los polimorfismos del t-PA y del PAI-1, en la esclerosis múltiple (EM), enfermedad inflamatoria desmielinizante crónica del SNC.

Material y métodos: A través de un estudio epidemiológico de casos-controles se analizó una población de 100 pacientes jóvenes (31.1 ± 10.7 años) afectos de EM remitente-recurrente, a la vez que 131 sujetos control equiparables en edad y sexo. Los pacientes con EM se clasificaron en función de tres escalas complementarias validadas para la evaluación de esta enfermedad. Se determinaron en ellos, entre otros parámetros de la hemostasia, los niveles plasmáticos de t-PA, PAI-1 y plasminógeno, así como los polimorfismos D/D, I/D e I/I para el t-PA, y los polimorfismos 5G/5G, 4G/5G y 4G/4G para el PAI-1 obtenidos a partir de DNA purificado en muestras de sangre. Se describe la metodología estadística.

Resultados: Encontramos diferencias entre pacientes afectos de EM y controles, con unos niveles significativamente inferiores de t-PA ($p=0.009$), PAI-1 ($p=0.001$) y plasminógeno ($p=0.05$) en los primeros. La distribución de los polimorfismos del PAI-1 en los pacientes con EM fue 4G/4G 29%, 4G/5G 55% y 5G/5G 16% (controles 27%, 49% y 24% respectivamente) y los del t-PA fueron D/D 13%, I/D 67% y I/I 20% (controles 23%, 47% y 30%, respectivamente). No se encontró relación entre las variedades polimórficas estudiadas, los niveles plasmáticos de t-PA y PAI-1, y el desarrollo de un brote agudo de EM. Sin embargo, la presencia del polimorfismo 5G/5G del PAI-1 se asoció con una reducción en el riesgo de presentar la enfermedad de un 71% (odds ratio 0.29) cuando se compara con los 4G.

Conclusiones: Existen modelos animales y estudios *postmortem* en pacientes afectos de EM, en los que el depósito de fibrina exacerba el daño axonal, y el incremento en la actividad fibrinolítica (por aumento de t-PA y plasminógeno) proporciona protección frente a la patología neuroinflamatoria al remover esos depósitos y restaurar la función axonal. Nuestro estudio demuestra que los pacientes con EM presentan una actividad fibrinolítica sistémica disminuida, la cual podría ser reflejo de esta situación de hipofibrinólisis y mayor susceptibilidad al daño neuroinflamatorio crónico. La reducción del riesgo de padecer EM que conllevaría la presencia del polimorfismo 5G/5G (relacionado éste con un menor grado de síntesis de PAI-1), apoyaría la hipótesis del efecto protector del aumento de la fibrinólisis en esta enfermedad.