

IDENTIFICACIÓN DE NUEVAS PROTEÍNAS IMPLICADAS EN LA PATOGENESIS DEL SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO MEDIANTE ANÁLISIS PROTEÓMICO: EFECTO IN VIVO DEL TRATAMIENTO CON ESTATINAS

C. López-Pedrer^a, V. Hernández^a, M.A. Aguirre^a, P. Buendía^a, N. Barbarroja^a, L.A. Torres^a, A. Torres^a, M.J. Cuadrado^b, F. Velasco^a

^aUnidad de Investigación, Servicio de Reumatología y Hematología, Hospital Reina Sofía, Córdoba (España). ^bLupus Research Unit, St. Thomas Hospital, Londres (Reino Unido).

Introducción: El Síndrome Antifosfolípido (SAF) es un desorden autoinmune caracterizado por el desarrollo de eventos trombóticos u obstétricos en presencia de anticuerpos antifosfolípido (AAF). A pesar de los recientes avances en el estudio de esta enfermedad, aun se desconocen los mecanismos moleculares que desencadenan las complicaciones trombóticas. Estudios recientes sugieren que las estatinas poseen efectos beneficiosos sobre numerosas enfermedades cardiovasculares y autoinmunes, aunque los mecanismos moleculares responsables de su efecto antitrombótico son desconocidos.

Objetivos: 1) Evaluar los cambios ocurridos en el perfil proteico de monocitos de pacientes con SAF asociados a los procesos trombóticos característicos de este síndrome. 2) Analizar el efecto del tratamiento in vivo con Fluvastatina.

Pacientes y métodos: En el estudio se incluyeron 31 pacientes SAF (22 con historia previa de trombosis y 9 con pérdidas fetales recurrentes). Como controles se analizaron 10 pacientes con trombosis pero sin AAF y 10 donantes sanos. El estudio proteómico se realizó mediante electroforesis bidimensional e identificación por MALDI-TOF y análisis de huella peptídica.

Resultados: La electroforesis bidimensional permitió la separación de las proteínas celulares en aproximadamente 500 spots. Las proteínas identificadas más significativamente alteradas en monocitos de pacientes con SAF y trombosis (Anexina I, Anexina II, Protein Disulfuro Isomerasa, Ubiquitin-Nedd8, proteínas RhoA y Hsp60) se hallaron asociadas a la inducción de un estado procoagulante y a la activación de la respuesta inmune. Algunas proteínas relevantes asociadas al desarrollo de pérdidas fetales recurrentes (Fibrinógeno y Hemoglobina), se encontraron asimismo alteradas en pacientes con historia previa de abortos de repetición. Con el fin de analizar si los cambios observados en el perfil proteico eran subyacentes a la activación por AAF y no derivados de un estado proinflamatorio, monocitos purificados de donantes sanos se trataron con AAF de isotipo IgG (100 µg/ml, purificada a partir del plasma de pacientes con SAF y trombosis). Dicho tratamiento modificó el patrón de expresión proteica de monocitos normales de modo equiparable al observado *in vivo* en monocitos de pacientes con SAF y trombosis. Asimismo, el tratamiento durante 1 mes con Fluvastatina revirtió los cambios observados en los niveles de expresión de las citadas proteínas.

Conclusiones: 1) Los estudios proteómicos ha permitido la caracterización del patrón de expresión proteica que define los diferentes grupos de pacientes con SAF analizados, así como la identificación de proteínas implicadas en la patología trombótica del síndrome. 2) El análisis del perfil proteico tras tratamiento con Fluvastatina ha permitido la identificación de posibles dianas terapéuticas, proporcionando información acerca de los mecanismos de acción y la eficiencia de nuevos tratamientos farmacológicos. Financiado por JA 0014/06.