

**LES: aterosclerosis
acelerada por
disregulación inmune y
modulación en la
composición de la placa**

Dra. Vanesa Pomeranz

Hospital Británico

25-09-06

- Urowitz et al. reconocieron a la enfermedad cardiovascular y el IAM > causa de muerte en LES hace + de 30 años
- Manzi et al. reportaron que mujeres premenopausicas con LES presentan > 50% de eventos cardiovasculares fatales
- Comprobó además > incidencia de arteriosclerosis coronaria en LES

- El mecanismo por el cual ocurren son desconocidos
- Factores clásicos como HTA, DLP y oxidación lipídica están implicados
- Mecanismos autoinmunes mediados por autoanticuerpos e inflamación contribuyen a la progresión de EC
- La formación de placa de ateroma envuelve la presencia de factores como macrófagos y linfocitos T

- La estabilidad de la placa esta comprometida por la producción de citoquinas que atraen a células del músculo liso y a los linfocitos
- Sin embargo continua siendo desconocida la relación entre aterosclerosis y autoanticuerpos en LES
- En modelos animales existe resistencia genética a la inducción de aterosclerosis por la dieta

- Mores et al. describieron 3 intervalos en los cromosomas de ratones denominados Sle1, Sle2, Sle3
- Estos tienen alta susceptibilidad por LES
- Sle 1 < de tolerancia a los antígenos nucleares
- Sle 2 < la activación de cel B produciendo expansión de cel B1b e IgM policlonal
- Sle3 asociada con < de cel T y > producción de IgM

Resultados

- Se transformó ratones en Les susceptibles al inicio de aterosclerosis mediante Tx de LDL r irradiada
- 16 semanas pos Tx se inicio una dieta rica en grasas
- La mayoría de Sle/LDL tenían proteinuria $>2\text{gr}$ con alteracion de azoados
- Los niveles de antiDNA mostraron Elevacion
- La transformacion y desarrollo de LES en ratones fue exitosa

- Posterior a esto se estudio el tamaño y la composición de la placas ateromatosas en el seno aórtico
- Después de 8 semanas de dieta rica en grasa las lesión ateromatosa se incremento en los ratones sle/LDL
- El nivel del colesterol sérico y los triglicéridos estaba incrementado
- DLP, FR y HTA contribuye al avance de aterosclerosis en LES animal

- Se realizaron análisis histoquímicas e inmunohistoquímicos de la placa en seno aórtico sin cambios en contenido de macrófagos
- Se halló incremento de las Cd3 y Cd4 de las placas de los Sle/LDLr
- No hubo variación en el contenido de colágeno
- Se evidenció que estos ratones tienen una placa con fenotipo celular y > actividad de células T

- Se encontró activación de la inmunidad periférica incrementada
- El bazo ratones pesaba $>$ que los control
- $>$ recuento absoluto y relativo de linfocitos Tcd4
- El análisis del timo de lo clones mostró:
 - ✓ $<$ número de Cd4
 - ✓ $>$ actividad de los mismos (caracterizada x Cd69)
 - ✓ Alto recambio de Cd4 (expresión incrementada de Caspasa 3 - marcador de apoptosis)
 - ✓ Aumento de actividad de cel B

- Se realizo medicion de anticardiolipina y anti LDL ox
- Observándose incrementos sustanciales en ambas

Discussion

- Los pacientes con LES tienen incrementó en la prevalencia de aterosclerosis y complicaciones
- Estas no pueden ser atribuidas a factores de riesgo CV tradicionales
- Los estudios acerca de este tema son escasos y difíciles de realizar debido a la falta de modelo animales apropiados
- Por ende se transformó ratones normales en susceptibles a LES (a partir de Tx MO)
- Comparándolos con ratones no sensibilizados

- Estos ratones reconstituidos desarrollaron no solo autoinmunidad y compromiso renal sino también lesiones ateroscleróticas caracterizadas por macrófagos llenos de lípidos y aumento de linfocitos Cd3 positivos
- Estos ratones presenta LDL y TGC bajos
- El grado de compromiso renal no se correlaciona con magnitud de lesiones ateroscleróticas

- Esta asociada a mecanismos inmunomediados
- Existen diferencias en la composición de la placas consistentes con aumento de actividad inmunológica:
 - Aumento de áreas con intensa celularidad
 - Aumento de Cd3 y Cd4
 - Las lesiones ricas en linfocitos T son + inestables y tienden a romperse
 - Conducen a oclusión vascular e IAM

- Aumento en la activación de cel B q lleva a la producción de autoanticuerpos
- Sin restricción a los asociados al LES
- Es posible que el aumento de IgG LDL-ox module respuesta inflamatoria
- Exacerbando la enfermedad aterosclerótica

Conclusión

- Este modelo demostró la participación de hiperactividad inmune en la progresión de lesiones ateroscleróticas y en la composición de las placas
- Su posible aplicación debería ser el estudio del efecto de las drogas utilizadas en el LES
- Estos estudios facilitarían el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas

!!!

GRACIAS

!!!