DILATACIÓ D'AORTA ASCENDENT I ANEURISMES CORONARIS EN PACIENTS AMB VASCULITIS SISTÈMIQUES (ARTERITIS DE CÈL·LULES GEGANTS I MALALTIA DE KAWASAKI). ROL DE LA VIA HIF EN REMODELATGE/INFLAMACIÓ VASCULAR

M. Cinta Cid Xutglà
Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer
Sílvia Martín Puig
Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III - Madrid

Quin era l'objectiu del projecte?

Investigar factors de risc associats al desenvolupament de dilatació de l'aorta ascendent en l'arteritis de cèl·lules gegants (ACG) en una cohort de 106 pacients amb seguiment longitudinal prospectiu. També volíem investigar l'activació de les vies de la hipòxia en les lesions vasculars de l'ACG i la seva funció en la inflamació i remodelatge vascular. Finalment, ens proposàvem estudiar la relació entre l'activació de les vies de la hipòxia i el desenvolupament de dilatació de l'aorta ascendent en aquesta malaltia.

Què han descobert?

Hem observat que la dilatació de l'aorta és més freqüent en homes, pacients fumadors i pacients que reben tractaments més curts per la manca de rebrots o d'activitat inflamatòria clínicament detectable. Això suggereix que l'activitat inflamatòria

subclínica persistent contribuiria a la dilatació aòrtica en l'ACG. D'altra banda, hem demostrat per primera vegada l'expressió i l'activació de HIF-1a (factor de transcripció cabdal en la resposta a la hipòxia) en les lesions inflamatòries dels pacients amb ACG. Hem observat que aquesta activació ocorre fonamentalment en les cèl·lules musculars llises de la paret arterial. L'activació de HIF-1a confereix efectes proinflamatoris i proangiogènics a aquestes cèl·lules. També hem confirmat l'existència d'hipòxia en la paret arterial inflamada. Alhora, hem demostrat que algunes citocines que es produeixen en les lesions són capaces d'activar vies d'hipòxia en condicions de normòxia ambiental i que alguns tractaments dirigits contra aquestes citocines redueixen l'estabilització de HIF-1a. Si bé sembla haver-hi una relació clara entre l'estabilització de HIF-1a i l'amplificació de la inflamació, no hem pogut demostrar que l'activació d'aquesta via en les biòpsies arterials s'associï amb el desenvolupament de dilatació aòrtica.

Quina aplicació pràctica tindrà aquest resultat?

El fet que els pacients amb menys rebrots i presumpta estabilitat clínica i als que es retira el tractament més aviat desenvolupin mes dilatació aòrtica obligarà els metges a ser més cautes davant aquests pacients. Hem contribuït a difondre la rellevància de la dilatació aòrtica com a complicació tardana de la malaltia i a la seva consideració com a mesura de desenllaç en l'ús de nous tractaments que haurien de ser avaluats no només pel seu impacte en els símptomes de la malaltia i la seva remissió, sinó pel seu potencial de prevenir la dilatació aòrtica. Els nostres resultats han demostrat clarament una participació de les vies de la hipòxia en la inflamació vascular i que l'únic tractament dirigit aprovat fins al moment en aquesta malaltia, el tocilizumab (que bloqueja el receptor de la IL-6 i que no és eficaç en el 100% dels casos), no sembla tenir un impacte en l'activació/ estabilització de HIF, mentre que tractaments biològics inhibidors d'altres citocines sí que el tindrien.

Actualment existeixen inhibidors de HIF en desenvolupament clínic en altres àmbits (essencialment càncer). La participació de la IP en el disseny i *advisory board* d'alguns assaigs clínics pioners en l'ACG i la seva connexió amb xarxes internacionals interessades en les vasculitis podria afavorir i accelerar la transferència d'aquests resultats.