

Anticardiolipina: otros cofactores y nuevos mecanismos patogénicos

Jorge A. Manni

Inmunólogo en CUCAIBA. Crai norte. Prof Titular Inmunología UCA.

El reconocimiento inmune de la cardiolipina en la reacción de Wasserman (falsos positivos para sífilis) y el anticoagulante lúpico (LAC) fueron intrigantes observaciones que motivaron que Harvey y Shulman escribieran sendos capítulos en las apariciones (1965 1974) del libro que editara Dubois sobre lupus eritematoso sistémico (LES). Se inicia así una larga cadena de investigaciones que desembocan actualmente en la identificación de mecanismos moleculares que podrían provocar un estado de procoagulación en algún órgano o sistema. Pero mucho antes, en 1954, ya se señalaba la asociación del LAC con el aborto recurrente en el LES.

Entre 1983 y 1987 se publican los principales trabajos de varios grupos de investigación, donde se destacan los liderados por G. Hughes, que describen el desde entonces llamado síndrome antifosfolípido (SAF) y sus variadas consecuencias clínicas incluyendo las pérdidas fetales. Simultáneamente se inicia una intensa actividad para diseñar los test para la detección de los AF y su estandarización.

Un hito en el desarrollo de las investigaciones sobre SAF fue el registrado en 1990, cuando tres grupos independientes comunican que los AF necesitan la presencia de cofactores siendo el primero y más estudiado la $\beta 2$ glicoproteína 1. Actualmente son varios los cofactores que se conocen como la protrombina, la proteína C, la proteína S, la LDL oxidada y la proteína anticoagulante placentaria 1 (anexina V) entre otras.

Quedaba así revelada una enfermedad autoinmune frecuente, que afectaba pacientes con trastornos en diversos sistemas y/u órganos que no tenían etiología aclarada incluyendo los abortos recurrentes.

Las anexinas son un grupo de por lo menos doce variedades de proteínas estructuralmente relacionadas y que en biología celular ejercen varias funciones regulatorias¹. Se distinguen por su actividad en el ordenamiento de las membranas (agregación y fusión) de donde toman la nominación de anexinas. Su accionar, incluyendo su afinidad por fosfolípidos, es dependiente de Ca^{++} . La anexina I inhibe mediadores de la inflamación mientras que la II y la V modulan la cascada de la coagulación mediante su interacción con fosfolípidos; esta última (anexina V) se localiza en endotelios vasculares y trofoblastos.

Los anticuerpos contra anexina V se han encontrado asociados a trombosis venosas o arteriales, enfermedades autoinmunes, SAF primario y complicaciones obstétricas con o sin SAF, por lo que se los propuso como marcadores de autoinmunidad².

Se ha reportado que ratones transgénicos deficientes en anexina V no presentaron pérdidas fetales; sin embargo, posteriormente se publica que en una serie de 153 pacientes, el haplotipo (Anx A V M2) del gen de anexina estaría asociado en forma independiente a las pérdidas fetales³.

La manera de actuar no está aclarada; se postula que la anexina se une a bicapas de fosfolípidos formando una barrera de protección bloqueando la acción de las enzimas de la coagulación. Los anticuerpos provocarían soluciones de continuidad en dicha barrera, exponiendo a los fosfolípidos y gatillando el estado trombofílico¹.

Se ha propuesto que la hidroxycloquina podría revertir el proceso, ya sea por inhibición de los complejos con los cofactores o generando una segunda capa o parche protector sobre los fosfolípidos expuestos por los anticuerpos⁴.

Así vemos que se están encontrando nuevos caminos para aclarar los mecanismos patogénicos involucrados en ciertas trombofilias con pérdidas fetales.

Para analizar y discutir problemas inherentes a los anticuerpos antifosfolípidos, un equipo internacional de expertos se reunió en abril de 2010 en Galveston, Tx, USA. Se discutieron puntos críticos relacionados con marcadores no convencionales, incluyendo la utilidad de un test para identificar pacientes con resistencia a la acción anticoagulante de la anexina y evaluar su utilidad clínica^{4,5}.

Los datos moleculares actuales son promesa de un inminente salto en el conocimiento que permitiría un tratamiento racional de estas enfermedades trombofílicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gerke V, Moss S. Annexins; from structure to function. *Physiol Rev* 2002; 82 331-371.
2. Iaccarino L, Guirardello A, Canova M, et al. Anti-annexins antibodies: their role as biomarkers of autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2011 jul; 10 (9):553-8.
3. Tiscia G, Colaizzo D, Chinni E, et al. Haplotype M2 in the annexin A5 gene and the occurrence of obstetric complications. *Tromb Haemost* 2009 Aug; 10 (2):309-13.
4. Rand JH, WU X, Quinn AS, Taatjes DJ. The annexin A 5 mediated pathogenic mechanism in the antiphospholipid syndrome : role in pregnancy losses and thrombosis. *Lupus* 2010 Apr; 19 (4):460-9.
5. Non criteria Apl test: report of task force and preconference workshop at the 13 international congress on antiphospholipid antibodies. Galveston Tx USA April 2010. *Lupus* 2011 Feb; 20 (2):191-205.

Correspondencia

E-mail: jormanni@yahoo.com