

MARCADORES LEUCOCITARIOS EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME METABÓLICO

Autor: Alayón, Alicia Norma¹

¹ Bioquímica, MSc en Bioquímica Clínica, MSc en Desarrollo Social. Candidato a Doctor en Ciencias Biomédicas Universidad del Valle, Cali. Profesor Asociado e Investigador Grupo de Investigaciones Biomédicas Universidad de San Buenaventura, Dg 32 # 30-966, Cartagena - Colombia. ORCID: 0000-0002-4813-9971 e-mail: alinorala@gmail.com; aalayon@usbctg.edu.co

Resumen

El síndrome metabólico es un conjunto de características antropométricas y metabólicas, las cuales se han visto asociadas con el aumento de riesgo cardiovascular. La enfermedad cardiovascular se presenta como consecuencia de un proceso caracterizado por el desarrollo de disfunción endotelial y el aumento en los niveles de marcadores inflamatorios, lo que se acompaña de una activación leucocitaria y procesos protrombóticos que llevan a la formación de placas de ateroma en las arterias. Las células circulantes, especialmente de la serie monocitaria, sufren un proceso de activación el cual comprende la expresión de moléculas de superficie que facilitan su adhesión a endotelio y favorecen su posterior migración al interior de la pared vascular. Sumado a lo anterior, la evidencia ha mostrado que los cambios en su expresión genética reflejan lo que ocurre en diferentes tejidos, como músculo y tejido adiposo, entre otros.

El objetivo de esta presentación es abordar el posible uso de biomarcadores en células circulantes en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico del síndrome metabólico y sus comorbilidades.

Estas acciones podrían acercar los avances científicos de corte investigativo, así como las nuevas técnicas de genética molecular, genómica, proteómica y metabolómica, al quehacer del laboratorio clínico, abriendo nuevas y mejores oportunidades de desarrollo y proveyendo nuevas herramientas diagnósticas a la luz de los nuevos desarrollos.

Palabras Claves: Síndrome X metabólico, Enfermedades cardiovasculares, Leucocitos mononucleares, Inflamación

Abstract

Metabolic syndrome is a set of anthropometric and metabolic characteristics, which have been associated with increased cardiovascular risk. Cardiovascular disease occurs as a consequence of a process characterized by the development of endothelial dysfunction and the increase in inflammatory marker levels. These events are accompanied by leukocyte activation and prothrombotic processes leading to the formation of atheromatous plaques in the arteries. Circulating cells, especially of the monocyte series, undergo an activation process which comprises the expression of surface molecules that facilitate their adhesion to endothelium and favor their subsequent migration into the vascular wall. In addition to the

above, evidence has shown that changes in gene expression reflect what occurs in different tissues, such as muscle and adipose tissue, among others.

The aim of this presentation is to approach on the possible use of biomarkers in circulating cells for the diagnosis, follow-up and prognosis of the metabolic syndrome and its comorbidities.

These actions could bring scientific breakthroughs in research, as well as the new techniques of molecular genetics, genomics, proteomics and metabolomics, to the clinical laboratory. This could open new and better development opportunities and could provide new diagnostic tools in the light of the new developments.

Key words: Metabolic Syndrome X, Cardiovascular Diseases, Leukocytes, Mononuclear, Inflammation

Desarrollo.

El síndrome metabólico, es un conjunto de características que confieren mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular a quien las presenta. De manera general, incluyen obesidad abdominal, aumento de niveles de triacilglicéridos, disminución de la fracción HDL de colesterol, desórdenes en el metabolismo de los hidratos de carbono e hipertensión [1].

Estos factores, sostenidos en el tiempo, inducen disfunción endotelial, inflamación de bajo grado y el desarrollo y progresión de placas de depósito en arterias, denominadas ateromas, impactando desfavorablemente la salud cardiovascular.

El momento de inicio aún es poco claro, pero todo parece indicar que la disfunción endotelial es un importante contribuyente temprano. El endotelio está encargado de mantener la homeostasis vascular, con factores que contribuyen para controlar la permeabilidad, evitar la adherencia y mantener la integridad. En el evento de producirse anomalías localizadas, células circulantes como los monocitos adquieren la capacidad de mantener mayor contacto con el endotelio, adherirse y pasar a través de él.

Una vez alcanzado el espacio subendotelial, y en presencia de lipoproteínas de baja densidad modificadas, estos monocitos se diferencian en macrófagos, incrementan su producción de citocinas pro-inflamatorias y forman las denominadas “células espumosas”. Finalmente la proliferación de células de músculo liso en conjunto con la deposición de detritos productos de la necrosis celular da lugar a la formación de la placa propiamente dicha, la cual a su vez puede ser susceptible de ruptura, ocasionando la formación de trombos [2,3].

El proceso se acompaña de un desbalance que favorece una respuesta inflamatoria, con aumento en circulación de la concentración de citocinas, marcadores de estado pro-oxidante y factores pro-trombóticos, y disminución de sus contrapartidas antiinflamatorias [4], al tiempo que aumenta la expresión de moléculas que promueven la interacción entre el endotelio y los leucocitos y guían la migración de éstos a través de la pared endotelial [5].

Desde hace más de una década se ha resaltado la utilidad del estudio de los perfiles de expresión genética en células circulantes, especialmente por la relativa facilidad de su obtención, lo que evitaría procedimientos invasivos y más limitados por razones bioéticas, y las evidencias que muestran que reflejan de manera importante los cambios asociados con distintos estados metabólicos [6,7,8].

Estudios en personas con síndrome metabólico han mostrado que los monocitos/macrófagos y el tejido adiposo contribuyen a aumentar el estado inflamatorio y que existen factores circulantes que podrían modificar las características del macrófago e incluso conducirlos hacia diferentes destinos [9].

La proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) es una quimiocina clave en la regulación de la migración e infiltración de monocitos/macrófagos y se la ha visto relacionada con enfermedades que cursan con procesos inflamatorios e inmunes que requieren reclutar estas células de circulación para que se ubiquen en tejidos específicos (10). Su acción es iniciar la migración de monocitos al vaso arterial donde luego darán lugar a la formación de células espumosas. Su concentración en circulación está relacionada con otros factores de riesgo conocidos como la proteína C reactiva, fibrinógeno, entre otros, y es mayor en los casos de obesidad.

La expresión de MCP-1 en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) obtenidas de personas saludables, obesas y con diabetes mellitus, mostró diferencias notorias dependiendo del estado metabólico del individuo [11]. La activación leucocitaria, por otra parte, también se ha mostrado relacionada con la presencia de distintos grados de sensibilidad a insulina e hiperglucemia, tal como demuestran de Vries y cols en un estudio publicado en el año 2015. Sus datos permitieron mostrar que la expresión de ciertos marcadores en neutrófilos en ayunas correlaciona con el área bajo la curva de glucosa y hemoglobina glucosilada A1c, y es mayor en pacientes con diabetes que en controles [12].

Los hábitos alimentarios también inciden en la expresión genética de leucocitos circulantes. En efecto, las dietas hiperlipídicas se relacionaron con el desarrollo de un perfil obesogénico en animales [13], en consonancia con la disminución en la expresión de genes relacionados con inflamación y metabolismo de lípidos hallada en personas con síndrome metabólico sometidos a dietas saludables [14]. Así mismo, los cambios en la expresión genética de PBMC tras el tratamiento con fibratos indicarían que las células circulantes podrían estar relacionadas, al menos parcialmente, con los efectos de estos fármacos [15].

En un estudio que incluyó 20 hombres diabéticos obesos, 20 diabéticos no obesos e igual número de controles sin diabetes, la expresión en PBMC de los genes relacionados con inflamación fue mayor en los pacientes con diabetes, independiente de la obesidad, y en los de peso normal. Sumado a ello, la expresión de una proteína relacionada con apoptosis de células beta,

correlacionó positivamente con los niveles de glucosa basales y de manera inversa con el índice HOMA-beta mostrando su relación con el riesgo de disfunción de las células beta del páncreas [16].

En conclusión, lo ejemplos mencionados logran mostrar que, más allá de la función que cumplen a nivel de circulación y la importancia de sus recuentos totales y diferenciales, las células de sangre periférica podrían ser de gran utilidad ya que sus perfiles de expresión podrían servir para evidenciar el desarrollo de habilidades especiales que favorezcan o impidan su ingreso a las paredes arteriales y ser un reflejo de su contribución a los procesos aterogénicos.

La propuesta es acercar los avances científicos producidos en investigación, sus procesos técnicos y conceptuales, a la cotidianidad de nuestro trabajo como bacteriólogos y laboratoristas clínicos. Ello proveería nuevas herramientas diagnósticas, pronósticas y farmacológicas en aras de mejorar los perfiles de morbimortalidad relacionados con la enfermedad cardiovascular y avanzar, desde nuestra profesión, a la velocidad que los desarrollos científicos nos retan.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med* 2016;26(4): 364-73. doi: 10.1016/j.tcm.2015.10.004

[2] Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture (Review). *J Intern Med* 2014; 276:618-32. doi:10.1111/joim.12296

[3] Stefanadis C, Antoniou CK, Tsiachris D, Pietri P. Coronary atherosclerotic vulnerable plaque: Current Perspectives. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005543. doi: 10.1161/JAHA.117.005543.

[4] Srikanthan K, Feyh A, Visweshwar H, Shapiro JI, Sodhi K. Systematic review of metabolic syndrome biomarkers: A panel for early detection, management, and risk stratification in the West Virginian Population. *Int J Med Sci* 2016;13(1):25-38. doi: 10.7150/ijms.13800

[5] Muller WA. How endothelial cells regulate transmigration of leukocytes in the inflammatory response. *Am J Pathol* 2014;184(4):886-96. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.12.033

[6] Aziz H, Zaas A, Ginsburg G. Peripheral blood gene expression profiling for cardiovascular disease assessment. *Genomic Med* 2007;1(3-4):105-12. doi: 10.1007/s11568-008-9017-x

[7] Andersen CJ, Murphy KE, Fernandez ML. Impact of obesity and metabolic syndrome on immunity. *Adv Nutr* 2016;7:66–75. doi:10.3945/an.115.010207

- [8] Manoel-Caetano FS, Xavier DJ, Evangelista AF, Takahashi P, Collares CV, Puthier D y col. Gene expression profiles displayed by peripheral blood mononuclear cells from patients with type 2 diabetes mellitus focusing on biological processes implicated on the pathogenesis of the disease. *Gene* 2012; 511(2):151-60. doi: 10.1016/j.gene.2012.09.090
- [9] Jialal I, Adams-Huet B, Devaraj S. Factors that promote macrophage homing to adipose tissue in metabolic syndrome?? *J Diabetes Complications* 2016;30(8): 1436-6. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.07.031
- [10] Panee J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. *Cytokine*. 2012;60(1):1-12. doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.018.
- [11] Horvath P, Oliver SR, Zaldivar FP, Radom-Aizik S, Galasseti PR. Effects of intravenous glucose and lipids on innate immune cell activation in healthy, obese, and type 2 diabetic subject. *Physiol Rep* 2015;3(2):e12249. doi: 10.14814/phy2.12249
- [12] de Vries MA, Alipour A, Klop B, van de Geijn GJ, Janssenb HW, Njo TL y col. Glucose-dependent leukocyte activation in patients with type 2 diabetes mellitus, familial combined hyperlipidemia and healthy controls. *Metab Clin Exp* 2015; 64:213-17. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.011.
- [13] Reynés B, García-Ruiz E, Palou A, Oliver P. The intake of high-fat diets induces an obesogenic-like gene expression profile in peripheral blood mononuclear cells, which is reverted by dieting. *Br J Nutr* 2016; 115(11):1887-95. doi:10.1017/S0007114516001173
- [14] Leder L, Kolehmainen M, Narverud I, Dahlman I, Myhrstad MCW, de Mello VD, et al. Effects of a healthy Nordic diet on gene expression changes in peripheral blood mononuclear cells in response to an oral glucose tolerance test in subjects with metabolic syndrome: a SYSDIET sub-study. *Genes Nutr* 2016;11:3. doi 10.1186/s12263-016-0521-4
- [15] Moreno-Indias I, Tinahones FJ, Clemente-Postigo M, Castellano-Castillo D, Fernández-García JC, Macias-Gonzalez M, et al Molecular effect of fenofibrate on PBMC gene transcription related to lipid metabolism in patients with metabolic syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017;86(6):784-790. doi: 10.1111/cen.13320
- [16] Andrews M, Arredondo M, Olivares M. Glycemic Control and Oxidative Stress Markers and their relationship with the Thioredoxin Interacting Protein (TXNIP) gene in Type 2 Diabetic patients. *Nutr Hosp* 2015;31(3):1129-33. doi: 10.3305/nh.2015.31.3.7955.