

Aterosclerose, Inflamação e Genética – E Você Achava que Era Só Colesterol LDL

Atherosclerosis, Inflammation, and Genetics – And you Thought it Was Just LDL-cholesterol

Luis Henrique Wolff Gowdak 

Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina do Hospital das Clínicas do Instituto do Coração (Incor), São Paulo, SP – Brasil
Minieditorial referente ao artigo: *Relação entre Periodontite, Polimorfismos Genéticos e Doença Arterial Coronariana no Sul do Brasil*

No desenrolar do século vinte, com base em numerosas observações epidemiológicas e ensaios de intervenção, fatores de risco cardiovascular foram identificados e direcionados com a finalidade de diminuir a carga global de doenças cardiovasculares. Ao longo dos séculos, as mudanças nos padrões alimentares de seres humanos, o declínio progressivo em atividade física e uma elevada prevalência de obesidade – todos sendo fatores que contribuem a taxas alarmantes de diabetes, hipertensão e hipercolesterolemia que vemos na nossa prática diária – nos levaram a supor que doenças relacionadas à aterosclerose (infarto do miocárdio, cardiomiopatia isquêmica, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica) são consequências inevitáveis do processo evolucionário que enfrentamos nos tempos atuais. No entanto, devido aos avanços nas técnicas não invasivas de imagem do sistema vascular, lesões ateroscleróticas na aorta e nas artérias coronárias e carótidas também são encontradas em múmias do Egito antigo,¹ cuja idade média estimada no momento da morte era de apenas 45 anos.

Se os assim chamados “fatores de risco clássicos” foram menos prevalentes nos tempos antigos, outros fatores não tradicionais devem ter exercido um papel significativo no desenvolvimento e progressão de aterosclerose.² Cargas inflamatórias microbianas e parasitárias que provavelmente estavam presentes em culturas antigas, inerentemente sem higiene moderna e antimicrobianos, podem ter provocado um estado inflamatório crônico. Considerando que pacientes com as doenças inflamatórias sistêmicas crônicas de hoje, que incluem infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide apresentam aterosclerose e eventos coronários precoces, poderíamos supor que a carga inflamatória crônica secundária à infecção resultou em aterosclerose nos tempos antigos? Além disso, a aterosclerose é um processo biológico complexo e multifatorial e, como tal, também está sujeita à interação gene-ambiente; portanto, embora seja inquestionável a contribuição dos fatores de risco clássicos de hoje ao

desenvolvimento da aterosclerose, o seu papel no aparecimento de lesões ateroscleróticas na árvore vascular envolve não apenas inflamação e a ativação do sistema imunológico mas também fatores genéticos que facilitam ou se opõem à formação de acúmulos lipídicos na parede arterial.

O progresso na biologia celular e molecular permitiu o aprimoramento da nossa compreensão dos mecanismos envolvidos no aparecimento da aterosclerose. As partículas de colesterol LDL desempenham um papel significativo na gênese de placa aterosclerótica na presença de disfunção endotelial, uma característica onipresente em indivíduos com fatores de risco cardiovascular.³ A proliferação e a migração de células musculares lisas em resposta à liberação de fatores de crescimento e ao acúmulo de fagócitos mononucleares ricos em lipídios derivados do plasma (células espumosas) contribuem ao desenvolvimento de ateroma.⁴ Estudos posteriores revelaram que o sistema imunológico exerceu um papel na aterosclerose, não apenas por vias inatas (macrófagos), mas também por vias adaptativas (células T e outros linfócitos).⁵ Células diretamente envolvidas na aterosclerose estabelecem uma rede complexa de conversação cruzada pela liberação de citocinas, notadamente interleucina-1.⁶

Uma vez reconhecida uma doença inflamatória, um ensaio altamente sensível para a medição da proteína C-reativa (PCRas) provou ser um marcador para pacientes com alto risco de eventos cardiovasculares devido à aterosclerose, bem como uma ferramenta útil na seleção de pacientes para controle lipídico agressivo para redução de riscos. No ensaio JUPITER, a terapia com estatinas em pacientes com valores de PCRas acima da mediana da população (> 2 mg/L) mas com nível de colesterol LDL < 130 mg/dL obteve uma redução de 44% nos primeiros eventos cardiovasculares.⁷ Mais recentemente, o ensaio CANTOS alocou o anticorpo anti-interleucina-1 (canaquinumabe) a pacientes com síndromes coronárias pós-agudas estáveis que apresentavam valores de PCRas > 2 mg/L durante terapia com estatinas.⁸ Os indivíduos que conseguiram uma redução de PCRas para < 2 mg/L em resposta à terapia anti-inflamatória obtiveram uma redução superior a 30% na mortalidade cardiovascular e por todas as causas.⁹

Atualmente, está amplamente aceito que os fatores genéticos também contribuem significativamente ao risco de doença arterial coronariana (DAC), e a herdabilidade da DAC foi estimada entre 40% e 60%.¹⁰ Utilizando estudos de associação ampla do genoma (GWAS), é possível identificar polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) comuns, presentes em mais de 5% da população em todo o genoma humano e comparar a frequência alélica de cada SNP em casos e controles. A primeira associação de DAC revelada pela

Palavras-chave

Aterosclerose/fisiopatologia; Inflamação; Doença da Artéria Coronariana/história; Mortalidade & Morbidade; Polimorfismo Genético; Fatores de Risco.

Correspondência: Luis Henrique Wolff Gowdak •
Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina do Hospital das Clínicas do Instituto do Coração (Incor). Av. Dr. Eneas de Carvalho Aguiar, 44. CEP 05466040, São Paulo, SP – Brasil
E-mail: luis.gowdak@incor.usp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200038>

abordagem GWAS foi um bloco contendo múltiplos SNP no locus 9p21.3.¹¹ Desde então, foi verificado que novos SNP se correlacionam à presença e à extensão de DAC aterosclerótica de maneira significativa; estes SNP estão relacionados a aspectos diferentes que governam a biologia de aterosclerose, incluindo, entre outros, interações célula a célula, resposta imunológica, absorção de colesterol e níveis de lipoproteína (a).¹² O gene da PCR + variante 1444C > T na região não traduzida 3' (UTR) influencia os níveis basais e estimulados de PCR.¹³

Investigadores de diferentes instituições de pesquisa têm produzido uma imagem complexa e provavelmente ainda incompleta da intrincada relação entre inflamação-infecção, genética e doenças ateroscleróticas como DAC. Neste número de *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, Rocha et al.¹⁴ visaram buscar a ligação entre doença periodontal (como modelo de uma condição inflamatória crônica) e dois polimorfismos específicos em genes sabidamente relacionados à inflamação (proteína C reativa e interleucina-6), com a presença de DAC em 80 pacientes da Região Sul do Brasil indicados para angiografia coronária invasiva. Eles verificaram, no modelo multivariado, que o sexo masculino e o gene da PCR + variante 1444C > T foram significativamente associados à presença de DAC.

Devem ser parabenizados os autores pela sua contribuição à área, porque replicar o achado de uma associação significativa entre um SNP específico e desfechos clínicos em populações diferentes fortalece a relevância do achado à ocorrência do

desfecho medido. No entanto, o estudo se beneficiaria ao fornecer os níveis de PCRas na população do estudo (como uma medida do estado inflamatório crônico) e ao detalhar mais a extensão do padrão obstrutivo, em vez de apresentar apenas uma classificação dicotômica de DAC presente/ausente com base no relatório médico. Adicionalmente, eu seria muito cauteloso em descartar a possível associação entre a variante do gene IL-6 e a presença de DAC, devido ao número pequeno de pacientes incluídos no estudo, que apresentou uma significância estatística marginal no modelo multivariado (valor de $p = 0,06$), considerando que essa associação foi validada em estudos prévios mencionados pelos autores.

Apesar das suas limitações, o trabalho de Rocha et al.¹⁴ chama a atenção dos cardiologistas clínicos para o fato de que a genética está saindo do laboratório para ser introduzida na prática clínica, pelo menos como uma ferramenta para nos ajudar a melhor entender o quanto os nossos pacientes são diferentes, mesmo se eles estão expostos aos mesmos fatores de risco com os quais nós estamos tão familiarizados. Teremos que aprender como aplicar escores de risco genético que possam aprimorar a nossa capacidade de prever o risco de DAC¹⁴ além do que é estimado com base apenas nos fatores de risco tradicionais. Gregor Mendel ficaria emocionado ao ver quão longe nós temos ido a partir dos seus primeiros experimentos com ervilha há mais de 150 anos; mas o caminho para completamente entender o papel dos fatores genéticos em doenças complexas como a aterosclerose ou a hipertensão será longo, embora fascinante.

Referências

1. Allam AH, Thompson RC, Wann LS, Miyamoto M, Nur El-Din Arl H, El Maksoud GA, et al. Aterosclerose in ancient Egyptian mummies: the Horus study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2011;4(4):315-27.
2. Thomas GS, Wann LS, Allam AH, Thompson RC, Michalik DE, Sutherland MY, et al. Why did ancient people have atherosclerosis?: from autopsies to computed tomography to potential causes. *Glob Heart*. 2014;9(2):229-37.
3. Gimbrone MA, García-Cardeña G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-36.
4. Bennett MR, Sinha S, Owens GK. Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):692-702.
5. Taleb S. Inflammation in atherosclerosis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(12):708-15.
6. Zhu Y, Xian X, Wang Z, Bi Y, Che Q, Han X, et al. Research Progress on the Relationship between Atherosclerosis and Inflammation. *Biomolecules*. 2018;8(3):pii E80.
7. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM jr, Katelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.
8. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, Mac Fadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* 2017;377(12):1119-31.
9. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ, et al. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10118):319-28.
10. Vinkhuyzen AA, Wray NR, Yang J, Goddard ME, Visscher PM. Estimation and partition of heritability in human populations using whole-genome analysis methods. *Annu Rev Genet* 2013;47:75-95.
11. Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 2007;357(5):443-53.
12. McPherson R, Tybjaerg-Hansen A. Genetics of Coronary Artery Disease. *Circ Res* 2016;118(4):564-78.
13. Brull DJ, Serrano N, Zito F, Jones L, Montgomery HE, Rumley A, et al. Human CRP gene polymorphism influences CRP levels: implications for the prediction and pathogenesis of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23(11):2063-9.
14. Rocha LO, Rocha E MI, Succi GM, Brito-Junior RB. Association between Periodontitis, Genetic Polymorphisms and Presence of Coronary Artery Disease in Southern Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114(2):268-272.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons