

Homeostasis del calcio y señalización quimiotáctica en células inmunes periféricas asociadas a calcificación coronaria

Francisco Javier Pavón Morón(1), Andrea Domínguez Igual(2), Laura Martín Chaves(3), María Díaz Ottaviano(4), Olga Popova(4), Ana María Pérez Sánchez(5), Germán García Berteli(6), Francesco Costa(6), Jorge Rodríguez Capitán(6), Ada del Mar Carmona Segovia(6), Ana Isabel Molina Ramos(7) y Manuel Jiménez Navarro(1) de (1)CIBERCV. Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga - España, (2)Radiodiagnóstico. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga - España, (3)Grupo Investigación. Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga - España, (4)Grupo Investigación. IBIMA Plataforma BIONAND, Málaga - España, (5)Departamento Medicina y Dermatología. Universidad de Málaga, Málaga - España, (6)Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Victoria, Málaga - España y (7)Cardiología. Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga) - España

Introducción: La calcificación coronaria es un marcador de carga aterosclerótica y podría acompañarse de alteraciones inmunitarias sistémicas. El objetivo fue analizar si la puntuación de calcio coronario (Ca-score) se asocia con perfil periférico en células mononucleares de sangre periférica (PBMC), integrado por genes vinculados con homeostasis del Ca intracelular y señalización quimiotáctica, junto con CX3CL1 (fractalquina) soluble.

Métodos: Estudio observacional unicéntrico en 53 participantes: 27 controles sin Ca coronario aparente y 26 pacientes sometidos a tomografía computarizada coronaria. El Ca-score se cuantificó mediante el método de Agatston (AU). La CX3CL1 plasmática se determinó mediante inmunoensayo. La expresión génica en PBMC se midió por RT-qPCR, normalizada frente a ACTB y HPRT1, y expresada como menos delta Ct, donde valores más altos indican mayor expresión. Se compararon controles y pacientes y se calcularon correlaciones de Spearman en toda la cohorte.

Resultados: Los pacientes presentaron una elevada carga aterosclerótica [mediana 800,5 (334,0–1593,8) AU] y una mayor prevalencia de diabetes, dislipemia, hipertensión arterial, tabaquismo y eventos cardíacos frente a los controles. En PBMC, los genes asociados con homeostasis/señalización del Ca mostraron mayor expresión en pacientes, incluyendo CALR, CALM1, STIM1, S100A8 y S100A9, mientras ORAI1 mostró una tendencia. En la vía quimiotáctica, CX3CR1 fue mayor en pacientes, junto con CCR2, CXCR2 y CXCR6. El Ca-score se correlacionó de forma directa y significativa con la expresión génica de CX3CR1 (rho=0,455), CALR (rho=0,492), ORAI1 (rho=0,300), CALM1 (rho=0,344), CCR2 (rho=0,607), CXCR2 (rho=0,664), CXCR6 (rho=0,375), S100A8 (rho=0,657), S100A9 (rho=0,666) y STIM1 (rho=0,343). Por el contrario, la CX3CL1 soluble fue menor en pacientes y se asoció inversamente con el Ca-score. Las correlaciones entre analitos mostraron un perfil coordinado entre genes de Ca e inflamación.

Conclusiones: La calcificación coronaria se asocia con una firma inmunitaria periférica caracterizada por mayor expresión de genes implicados en homeostasis del Ca intracelular y de receptores quimiotácticos en PBMC, junto

con menor CX3CL1 soluble. Estos hallazgos sugieren que el Ca-score podría reflejar no solo carga estructural de placa, sino también alteraciones inmunoinflamatorias detectables en sangre periférica.

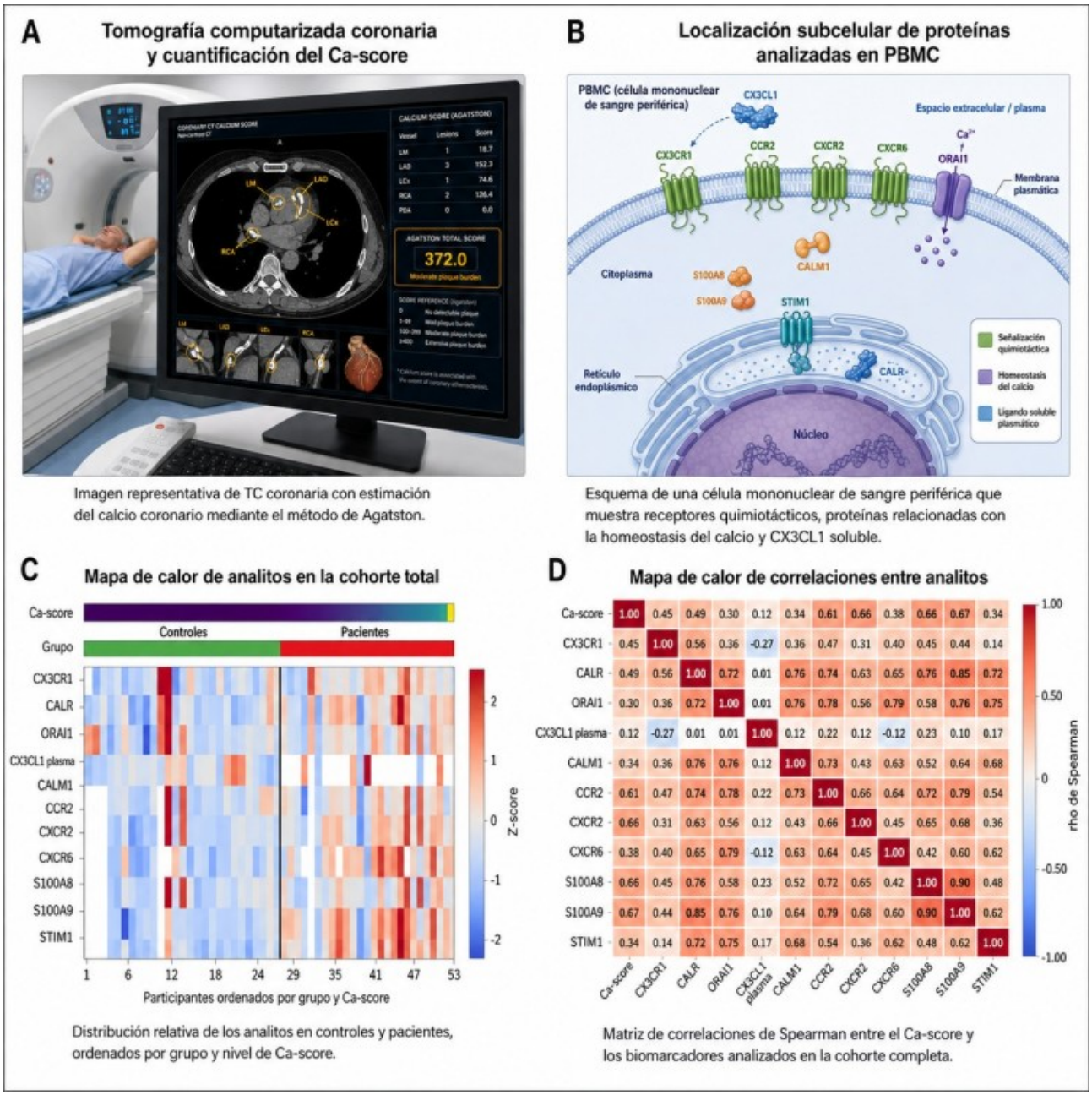


Imagen representativa de TC coronaria con estimación del calcio coronario mediante el método de Agatston.

Esquema de una célula mononuclear de sangre periférica que muestra receptores quimiotácticos, proteínas relacionadas con la homeostasis del calcio y CX3CL1 soluble.

Distribución relativa de los analitos en controles y pacientes, ordenados por grupo y nivel de Ca-score.

Matriz de correlaciones de Spearman entre el Ca-score y los biomarcadores analizados en la cohorte completa.

Genes analizados en células mononucleares de sangre periférica (PBMC)

Categoría funcional	Gen	Proteína codificada	Nombre completo / descripción
Homeostasis del calcio	*CALR*	Calreticulina	Proteína chaperona del retículo endoplásmico implicada en almacenamiento y regulación intracelular de calcio
Homeostasis del calcio	*ORAI1*	ORAI1	Modulador 1 del calcio activado por liberación de calcio; componente del canal de entrada de calcio operado por depósitos
Homeostasis del calcio	*STIM1*	STIM1	Molécula de interacción estromal 1; sensor de calcio del retículo endoplásmico
Homeostasis/señalización del calcio	*CALM1*	Calmodulina 1	Proteína ligadora de calcio implicada en múltiples vías de señalización intracelular
Calcio e inflamación	*S100A8*	Proteína S100A8	Proteína ligadora de calcio asociada a activación inflamatoria mieloide
Calcio e inflamación	*S100A9*	Proteína S100A9	Proteína ligadora de calcio asociada a inflamación; forma heterodímeros con S100A8
Señalización quimiotáctica	*CX3CR1*	Receptor de fractalquina	Receptor de la quimioquina CX3CL1/fractalquina, implicado en adhesión y migración leucocitaria
Señalización quimiotáctica	*CCR2*	Receptor de quimioquinas CCR2	Receptor de quimioquinas CC, principalmente relacionado con la respuesta a CCL2/MCP-1 y reclutamiento monocitario
Señalización quimiotáctica	*CXCR2*	Receptor de quimioquinas CXCR2	Receptor de quimioquinas CXC implicado en quimiotaxis y activación leucocitaria
Señalización quimiotáctica	*CXCR6*	Receptor de quimioquinas CXCR6	Receptor de quimioquinas CXC implicado en migración y posicionamiento de células inmunes
Gen de referencia	*ACTB*	Beta-actina	Gen constitutivo utilizado para normalización de la expresión génica
Gen de referencia	*HPRT1*	Hipoxantina fosforribosiltransferasa 1	Gen constitutivo utilizado para normalización de la expresión génica

Genes incluidos en el análisis de expresión en células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Los genes diana se agruparon según su relación funcional principal con la homeostasis/señalización del calcio o con la señalización quimiotáctica. ACTB y HPRT1 se emplearon como genes de referencia para la normalización de la expresión génica mediante el cálculo de delta Ct.