

MMP-10 UNA NUEVA MOLECULA REGULADORA Y DIANA TERAPÉUTICA EN LA FIBRINOLISIS

J. Orbe, J.A. Rodríguez, R. Serrano, J. Hermida, J. Barrenetxe, J.A. Páramo

Laboratorio de Aterosclerosis, Area de Ciencias Cardiovasculares, CIMA, Universidad de Navarra/Servicio de Hematología, Clínica Universitaria. Pamplona. Navarra.

Introducción: La disolución de la fibrina, un proceso esencial para el mantenimiento de la hemostasia, se lleva a cabo por acción de la plasmina. Se ha sugerido que otras proteasas, como las metaloproteasas (MMPs), podrían cooperar en este proceso. Nuestro grupo ha demostrado recientemente que la MMP-10 se encuentra significativamente aumentada en la coagulación intravascular diseminada (CID), un síndrome caracterizado por la producción masiva de trombina y plasmina (Orbe et al. SETH 2006).

Objetivo: El objetivo de este trabajo es analizar la posible implicación de la MMP-10 en el proceso de degradación de la fibrina y su caracterización como molécula trombolítica.

Material y métodos: Se ha analizado in vitro el efecto de la MMP-10 sobre la formación y lisis de coágulos de fibrina mediante turbidimetría (405 nm) de plasma recalcificado, así como en placa de fibrina en presencia y ausencia de t-PA (1-10 U/mL) y de un anticuerpo que neutraliza específicamente la actividad de la MMP-10. Se han identificado los sustratos de la proteasa mediante geles reductores de Tricina, tras incubación a 37°C de MMP-10 con las proteínas implicadas en el sistema fibrinolítico (plasminógeno, plasmina, fibrinógeno, t-PA, PAI-1, u-PA y TAFI), y se han realizado ensayos funcionales con sustratos cromogénicos para detectar actividad de plasmina, t-PA y TAFI.

Resultados: La MMP-10 no modificó la tasa de formación del coágulo de fibrina dependiente de trombina, pero incrementó la lisis inducida por t-PA de forma dosis dependiente (70.5 min con t-PA vs 50 min con t-PA +200 nM MMP-10, $p<0,01$). Dicho efecto se anuló en presencia del anticuerpo inhibidor de la actividad MMP-10. Además, la MMP-10 (200 nM) permitió reducir 1/3 la dosis de t-PA manteniendo la misma eficacia fibrinolítica. El análisis funcional demostró que la MMP-10 no modificó la capacidad del fibrinógeno para formar el coágulo de fibrina, 2-antiplasmina, t-PA y PAI-1, los cuales indujo cambios en la cuales presentaron alteraciones que favorecieron la generación y actividad plasmínica, siendo éstos los sustratos más específicamente afectados por la MMP-10.

Conclusiones: La MMP-10 tiene un efecto profibrinolítico in vitro, ya que incrementa la actividad plasmina actuando sobre determinados activadores e inhibidores fibrinolíticos. Se describe por primera vez la capacidad de la MMP-10 de favorecer la lisis inducida por t-PA, por lo que podría representar un nuevo agente trombolítico.