

INDUCCIÓN DE MMP-10 POR TROMBINA VIA PAR-1 EN CÉLULAS ENDOTELIALES HUMANAS: IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS

S. Martínez de Lizarrondo¹, J. Orbe¹, J.A. Rodríguez¹, C. Rodríguez², J. Martínez-González², J.A. Páramo¹

1Laboratorio de Aterosclerosis. CIMA Universidad de Navarra. 2Centro de Investigación Cardiovascular, CSIC-ICCC, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Introducción: La trombina, enzima clave del sistema de coagulación con propiedades proinflamatorias y proteolíticas, puede interaccionar con componentes de la matriz extracelular e inducir la expresión de metaloproteasas (MMP). En un estudio previo (Orbe et al J. Thromb Haemost 2007) demostramos que la MMP-10 se asocia con marcadores inflamatorios y con el espesor íntima-media de la carótida en sujetos asintomáticos.

Objetivos: Analizar el efecto de la trombina sobre la expresión de MMP-10 en células endoteliales (CE), así como las vías de señalización intracelular.

Métodos: El estudio se realizó en CE humanas de vena de cordón umbilical (HUVEC) y de aorta bovina (BAEC). La expresión de ARNm de MMP-10 se determinó mediante PCR a tiempo real y las vías de señalización intracelular implicadas en la regulación de MMP-10 por trombina se examinaron mediante inhibidores específicos. Se realizaron estudios de transfección transitoria con lipofectamina y la actividad del promotor de la MMP-10 se midió con un ensayo de luciferasa.

Resultados: La trombina indujo un incremento significativo de la expresión ($p<0,001$) y secreción ($p<0,001$) de MMP-10 por HUVEC de forma dosis y tiempo-dependiente. La hirudina, (inhibidor específico de la trombina) o un inhibidor del receptor PAR-1 (empleando el anticuerpo neutralizante ATAP2) bloqueó la expresión endotelial de MMP-10. La inducción de MMP-10 fue dependiente de proteinquinasas (MAPK), específicamente de ERK. Mediante ensayos de delección y transfección del promotor de MMP-10 hemos identificado varios elementos de respuesta a la activación de trombina situados en las 300 pb próximas al inicio de la transcripción.

Conclusiones: La trombina induce la expresión y secreción endotelial de MMP-10 a través de un mecanismo transcripcional dependiente de PAR-1 y ERK. La regulación de MMP-10 por trombina representaría un nuevo nexo entre la activación endotelial y las activades proinflamatorias y proteolíticas de esta serinproteasa y podría tener importantes implicaciones en patologías trombóticas.