



EDITORIAL

Nuevos mecanismos de fibrosis vascular: papel de la lisil oxidasa



New mechanisms of vascular fibrosis: Role of lysyl oxidase

José A. Páramo

Laboratorio de Aterotrombosis, CIMA, Universidad de Navarra, Pamplona, España

El depósito de matriz extracelular (MEC) es el resultado de la respuesta fisiológica ante una agresión. Cuando ésta se hace crónica se producen cambios en la composición, estructura y acúmulo de componentes de la MEC originando fibrosis, la cual contribuye directamente a un remodelado adverso. A nivel cardiovascular, la fibrosis altera la composición del tejido miocárdico o de la pared vascular, confiriendo rigidez, pérdida de elasticidad y, en último término, compromete la función del tejido u órgano afecto. La fibrosis ocurre cuando la síntesis de colágeno fibrilar (tipos I y III), componente fundamental de la MEC, predomina sobre la degradación. En pacientes hipertensos, se ha descrito, más que un aumento en el contenido de colágeno, una alteración del ensamblaje o entrecruzamiento (*cross-linking*) de sus fibras, lo cual contribuiría a la rigidez miocárdica, cuya consecuencia final sería la insuficiencia cardíaca¹. La fibrosis es, asimismo, un determinante de la senescencia vascular².

Estudios recientes han identificado moléculas que intervienen en el procesamiento del colágeno. Entre ellas emerge la enzima lisil oxidasa (LOX) que es una aminooxidasa dependiente de cobre que participa en el ensamblaje covalente de las fibras de colágeno y elastina de la MEC. Además, la LOX controla la expresión de genes involucrados en la migración y diferenciación celular y también modula la actividad biológica de factores de crecimiento³. La LOX puede ser regulada a 3 niveles (fig. 1): síntesis del precursor por

fibroblastos y miofibroblastos, conversión del precursor en la enzima madura y estimulación directa de la actividad de la enzima. Se ha observado que el aumento de especies reactivas de oxígeno relacionadas con el estrés oxidativo estimula la actividad de LOX en cultivos de fibroblastos.

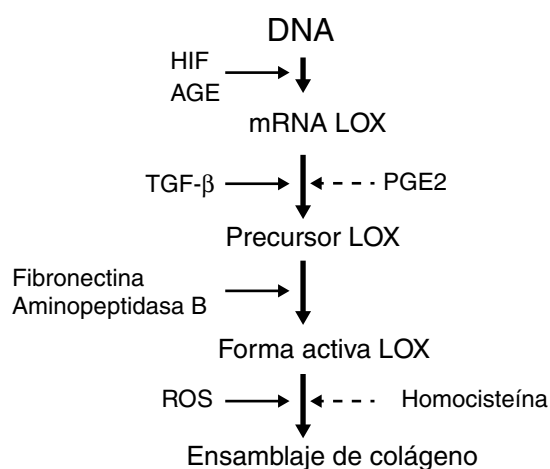


Figura 1 Factores que regulan la sobreexpresión de LOX y el ensamblaje de colágeno. AGE: productos de glucosilación avanzada; HIF: factor inducible por hipoxia; LOX: enzima lisil oxidasa; PGE2: prostaglandina E2; ROS: especies reactivas de oxígeno; TGF-β: factor de crecimiento transformante beta.

Correo electrónico: japaramo@unav.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2017.06.001>

0214-9168/© 2017 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis.

Existen evidencias clínicas y experimentales que muestran que la desregulación de LOX podría ser un factor importante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares³. El ensamblaje del colágeno impacta en su calidad y afecta la función del tejido u órgano dañado. Una causa importante de insuficiencia cardíaca, proceso que conlleva una mortalidad del 50% a los 5 años, es el remodelado tisular adverso acompañado de fibrosis intersticial, no existiendo en la actualidad terapias eficaces capaces de frenar estos procesos. A nivel miocárdico, el grado de entrecruzamiento determina la rigidez, grosor y resistencia a la degradación, lo que tiene consecuencias sobre las propiedades funcionales del ventrículo izquierdo³. Se ha observado un aumento de la expresión de LOX en el miocardio fibrótico de pacientes con cardiopatía hipertensiva e insuficiencia cardíaca crónica, indicando que la sobreexpresión de LOX podría comprometer significativamente la función cardíaca⁴. También se ha demostrado correlación entre esta enzima y biomarcadores circulantes de fallo cardíaco. Finalmente, se ha relacionado la LOX con factores de riesgo vascular, con componentes del síndrome metabólico y con la hipertensión arterial pulmonar^{5,6}.

En el artículo de Varona et al. en este número de CLIN INVESTIG ARTERIOSCLER⁷ se analiza el papel de la sobreexpresión de LOX sobre la estructura de la MEC y el estrés oxidativo vascular en un modelo murino. Para ello, los autores emplearon ratones transgénicos que sobreexpresan la LOX y realizaron análisis cuantitativo de la lámina elástica interna, estudios de inmunohistoquímica, determinación de NADPH oxidasa y H₂O₂ y cultivos con células musculares lisas. Los resultados mostraron que los ratones transgénicos presentan alteraciones en el ensamblaje del colágeno vascular y en la estructura de la elastina, así como un mayor estrés oxidativo detectado por el aumento de H₂O₂. Asimismo, la sobreexpresión vascular de LOX indujo la expresión de proteínas elastogénicas por las células musculares lisas. También se observó *in vitro* que la catalasa, un agente antioxidativo, atenuó la organización de las fibras de elastina. En conjunto, los resultados de este interesante estudio experimental demuestran que la LOX desempeña un papel fundamental en el remodelado vascular, en parte mediado por estrés oxidativo y por un efecto sobre las células musculares lisas. Sería interesante una aproximación preclínica ulterior analizando si la inhibición de LOX sobre ambos procesos fisiopatológicos, de gran repercusión sobre la homeostasis vascular, puede tener aplicabilidad en enfermedades cardiovasculares caracterizadas por aumento de esta enzima. En este sentido, un estudio reciente en un modelo murino demostró que la inhibición de LOX con anticuerpos o mediante manipulación genética redujo la fibrosis cardíaca inducida por estrés, previno la

dilatación y mejoró las funciones sistólica y diastólica del corazón⁸. A nivel clínico, la administración crónica de tora-semida fue eficaz en la reducción de la expresión de LOX, del ensamblaje del colágeno y de la rigidez del ventrículo izquierdo en pacientes con insuficiencia cardíaca⁴.

En los últimos años, además de LOX, han emergido nuevos candidatos que contribuyen a la desregulación del colágeno en la fibrosis⁹. Entre ellos, la cardiotrofina-1, galectina-3, NADPH oxidasas (NOX2 y 4), lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos y microARN, son relevantes ya que su exceso o deficiencia pueden conducir a alteraciones en el colágeno fibrilar. Es de esperar que en los próximos años se desarrollen agentes que, modulando selectivamente la acción de estas moléculas, tengan un gran potencial antifibrótico para que puedan trasladarse a corto plazo al ámbito clínico.

Bibliografía

1. López B, González B, Hermida N, Valencia F, de Teresa E, Diez J. Role of lysyl oxidase in myocardial fibrosis: From basic science to clinical aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299:H1–9.
2. Harvey A, Montezano AC, Lopes RA, Rios F, Touyz RM. Vascular fibrosis in aging and hypertension: Molecular mechanisms and clinical implications. *Can J Cardiol*. 2016;32:659–68.
3. Galán M, Varona S, Guadall A, Orriols M, Navas M, Aguiló S, et al. Lysyl oxidase overexpression accelerates cardiac remodeling and aggravates angiotensin II-induced hypertrophy. *FASEB J*. 2017; <http://dx.doi.org/10.1096/fj.201601157RR>.
4. López B, Querejeta R, González A, Beaumont J, Larman M, Diez J. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure. *Hypertension*. 2009;53:236–47.
5. Zibadi S, Vazquez R, Moore D, Larson DF, Watson RR. Myocardial lysyl oxidase regulation of cardiac remodeling in a murine model of diet-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009;297:H976–82.
6. Nave AH, Mizikova I, Niess G, Steenbock H, Reichenberger F, Talavera ML, et al. Lysyl oxidases play a causal role in vascular remodeling in clinical and experimental pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34:1446–58.
7. Varona S, García-Redondo AB, Martínez-González J, Salas M, Briones AM, Rodríguez C. La sobreexpresión vascular de la lisil oxidasa altera la estructura de la matriz extracelular e induce estrés oxidativo. *Clin Invest Arterioscler*. 2017.
8. Yang J, Savvatis K, Kang JS, Fan P, Zhong H, Schwartz K, et al. Targeting LOXL2 for cardiac interstitial fibrosis and heart failure treatment. *Nat Commun*. 2016;7:13710, doi:10.1038.
9. Heymans S, González A, Pizard A, Papageorgiu AP, Lopez-Andrés N, Jaisser F, et al. Searching for new mechanisms of myocardial fibrosis with diagnostic and/or therapeutic potential. *Eur J Heart Failure*. 2015;17:764–71.