



# Óxido nítrico y remodelación vascular: papel de las metaloproteasas de matriz extracelular

S. Lamas y C. Zaragoza

Fundación Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). Instituto Reina Sofía de Investigaciones Nefrológicas. Madrid.

El fenómeno de la remodelación vascular tiene lugar durante toda una serie de situaciones tanto fisiológicas como patológicas entre las que son precisas mencionar la angiogénesis, el daño vascular, o la aterosclerosis. Un denominador común de todos estos procesos reside precisamente en la actividad migratoria del endotelio de los vasos, en la que un factor vasoactivo como es el óxido nítrico (NO) participa de forma significativa.

Desde su descubrimiento a mediados de los años 80 hasta la actualidad, es cada vez mayor el conocimiento sobre de las funciones que el NO ejerce en los seres vivos, hasta el punto de poder afirmar que es una de las biomoléculas cuya implicación es importante e incluso decisiva para el mantenimiento de la funcionalidad de toda una serie de aspectos biológicos. Concretamente, en el sistema cardiovascular el NO es crucial para el mantenimiento del tono vascular como factor vasorelajante del endotelio, es importante como inhibidor de la agregación plaquetaria y se ha comprobado su capacidad proangiogénica.

Nuestro grupo de trabajo ha puesto de manifiesto que en el endotelio de aorta el óxido nítrico es capaz de inducir tanto la expresión como la actividad de la metaloproteína de matriz extracelular MMP-13, enzima implicada en la degradación de la matriz extracelular y especialmente involucrada en procesos migratorios de distintos tipos celulares durante procesos tales como la osificación, la metástasis, incluso la aterosclerosis. Debido a este hallazgo hemos investigado la posibilidad de que el efecto del óxido nítrico en la remodelación de los vasos, y más concretamente en el proceso de la migración endotelial, sea precisamente a través del control de la presencia y actividad de MMPs favoreciendo el movimiento del endotelio a través de la degradación de la matriz donde reside.

Con el objeto de profundizar en nuestra hipótesis hemos abordado el problema desarrollando un modelo de daño endotelial, en el cual tras practicar una incisión en una monocapa de células endoteliales hemos monitorizado la capacidad del NO para ejer-

cer un efecto sobre el movimiento celular a través del frente de la herida. Mediante el uso de este modelo hemos comprobado como el NO induce tanto el movimiento del endotelio así como la acumulación de MMP-13 en el frente dañado. El mismo tipo de experimentación mediante el cultivo de endotelio de aorta proveniente de ratones deficientes para el gen productor de NO en el endotelio (eNOS), confirmó el retraso significativo en el movimiento celular al ser comparado con el de las células endoteliales provenientes de aortas de ratones de fenotipo salvaje para eNOS. En este sistema la suplementación exógena de NO a través del uso de donadores supone la aceleración puntual de las células endoteliales hasta niveles comparables a los obtenidos por el endotelio de fenotipo salvaje.

Con el objeto de profundizar en la base molecular por la que el NO ejerce este efecto, pudimos comprobar mediante técnicas de microscopía confocal e inmunoprecipitación que MMP-13 se localiza asociada a las membranas, formando un complejo estable con caveolina-1, proteína mayoritaria de las caveolas, donde aparte de MMP-13 residen toda una serie de sistemas enzimáticos cuya actividad es crucial para la señalización intracelular e intercelular. Nosotros postulamos que el mecanismo por el que el NO está ejerciendo un efecto pro-migratorio es al menos a través de la activación de MMP-13 en las caveolas, proceso en el que se produce su disociación con caveolina-1, fenómeno comprobado por co-inmunoprecipitación en extractos provenientes de endotelio tratado con NO.

La importancia de MMP-13 y el efecto que el NO ejerce sobre la misma durante el movimiento endotelial la hemos puesto de manifiesto mediante el silenciamiento génico de esta metaloproteína utilizando técnicas de RNA de interferencia. Las células que carecen de MMP-13 son incapaces de migrar a través de la placa, hasta el punto de que la estimulación mediada por NO se ve significativamente reducida cuando MMP-13 no se encuentra presente.

Como anteriormente hemos mencionado, el NO tiene un claro poder pro-migratorio, aunque la base

## ÓXIDO NÍTRICO Y REMODELACIÓN VASCULAR

molecular del efecto ha sido investigada con poca profundidad. Nuestro grupo pone por primera vez de manifiesto un mecanismo por el que el NO está

controlando el efecto migratorio del endotelio de aorta, proceso crucial durante la remodelación de los vasos.