

La forma secretada y enzimáticamente activa de la lisil oxidasa limita el remodelado vascular.

Saray Varona¹, Mar Orriols², María Galán³, Anna Guadall⁴, Laia Cañes¹, Silvia Aguiló⁴, José Martínez¹, Cristina Rodríguez³

1) Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona (IIBB-CSIC), IIB-Sant Pau. CIBERCV. 2) CIBERCV. IIB-Sant Pau. 3) Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau. CIBERCV. 4) Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, IIB-Sant Pau.

Objetivo: La lisil oxidasa (LOX) es una enzima clave en la maduración de la matriz extracelular que inhibe el remodelado vascular. La LOX se sintetiza como una pro-enzima que se secreta y procesa, generando la forma activa y un propéptido (LOX-PP) con actividad biológica. Hemos analizado el mecanismo molecular responsable de la actividad antiproliferativa de la LOX en el remodelado vascular.

Métodos: Los estudios se desarrollaron en ratones control y transgénicos que sobreexpresan LOX en células musculares lisas vasculares (CMLV) (TgLOX^{CMLV}) sometidos a ligadura de la arteria carótida, en CMLV aisladas de estos animales y en células humanas. Se realizaron análisis inmunohistoquímicos, western-blot, PCR a tiempo real, proliferación celular y transducción lentiviral.

Resultados: El análisis inmunohistoquímico mostró una fuerte expresión de LOX y de LOX-PP en la aorta de los ratones TgLOX^{CMLV}. Se observó que las CMLV procedentes de los animales transgénicos secretaban niveles elevados de LOX y LOX-PP y presentaban una reducción en la tasa proliferativa y en la expresión de PCNA respecto a células control. Además, la incubación de CMLV control con medio condicionado de CMLV de ratones TgLOX^{CMLV} redujo la proliferación de estas células. La inhibición de la actividad LOX mediante la adición de γ -aminopropionitrilo (BAPN) al sobrenadante de las células transgénicas atenúo este efecto, lo que indica la contribución de la forma catalíticamente activa del enzima. En concordancia, observamos que la sobreexpresión de la LOX, pero no la de LOXPP, redujo la proliferación en CMLV humanas. Finalmente, los estudios de ligadura de arteria carótida en ratones TgLOX^{CMLV} demostraron que la reducción en el remodelado vascular mostrada por los animales transgénicos se atenúa tras la administración de BAPN.

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran que la forma secretada y catalíticamente activa de la LOX es la responsable de su actividad antiproliferativa en CMLV.

Financiado por ISCIII-PI15/01016 y FEDER