

INDUCCIÓN DE MMP-10 POR TROMBINA IN VITRO E IN VIVO: ¿UN NUEVO MARCADOR DE CID?

J. Orbe*, J.A. Rodríguez*, M. Valgañón*, J. Hermida*, R. Montes*, J.C. Reverter** y J.A. Páramo*,***

Laboratorio de Aterotrombosis. Area de Ciencias Cardiovasculares. CIMA. Universidad de Navarra. Pamplona. **Hospital Clinic. Barcelona. *Servicio de Hematología. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona.*

La inflamación juega un papel central en diversas situaciones clínicas asociadas con fenómenos trombóticos, como aterosclerosis, sepsis y CID. La trombina, enzima clave de la coagulación y responsable de la formación del trombo, es también un mediador de la respuesta inflamatoria y contribuye a algunas complicaciones de la sepsis. Los receptores activados por proteasas (PARs) median algunas de las acciones de la trombina, como la proteólisis por su acción sobre las metaloproteasas (MMPs), favoreciendo la degradación de la MEC. La MMP-10 se asocia con inflamación y progresión aterosclerótica, pero se desconoce su papel en patologías relacionadas con la trombosis. El objetivo de este estudio es analizar si la trombina es capaz de inducir la MMP-10 en las células endoteliales y sus posibles implicaciones fisiopatológicas in vivo.

Material y métodos: Se estimularon células endoteliales humanas (HUVEC y HAEC) con trombina (0,1-5 NIH units/mL) y se analizó la expresión de MMP-10 por RT-PCR en tiempo real y ELISA así como la implicación de la activación de las MAP quinasas (MAPK). Además se estudió la vía de señalización de la trombina empleando agonistas de PAR-1 y PAR-2 y anticuerpos anti PAR-1 frente al lugar de unión al ligando. Finalmente se determinó la actividad de MMPs mediante sustrato fluorogénico así como los niveles circulantes de MMP-10 (ELISA) en 12 pacientes con CID inducida por sepsis y 50 controles pareados para edad y sexo.

Resultados: La trombina indujo un aumento significativo y dosis dependiente de la expresión (6-veces con 0,1 U/mL, $p < 0,001$), secreción (3-veces, $p < 0,001$) y actividad de la MMP-10 (30%, $p < 0,05$) en células endoteliales, a través del lugar de unión al ligando del receptor PAR-1 y no del PAR-2. La inducción de MMP-10 por trombina activa la vía MEK/ERK de las MAPK sin alterar otras vías de señalización como el NF κ B. Finalmente, 12 pacientes con shock séptico y CID mostrando descenso de antitrombina ($35,7 \pm 8,3\%$), tiempo de protrombina alargado ($57,8 \pm 19,7\%$), y niveles elevados de dímero-D ($2044,3 \pm 647,8$ ng/mL) y de proteína C-reactiva ($16,6 \pm 13,1$ mg/L) indicando un estado de inflamación y generación de trombina circulante, presentaron niveles 3-veces más elevados de MMP-10 que los controles ($1776,9 \pm 230,3$ vs $583,0 \pm 108,4$ pg/mL, $p < 0,001$), lo que sugiere un aumento de proteólisis sistémica.

Conclusiones: A través del PAR-1 y activando la vía de las MAPK, la trombina induce la expresión, secreción y actividad de la MMP-10 en células endoteliales. En sujetos con elevados niveles circulantes de trombina y un estado proinflamatorio sistémico, existe un aumento de MMP-10, que podría indicar activación celular y generación de trombina en el curso de la sepsis bacteriana. La MMP-10 podría constituir un nuevo marcador de generación de trombina en la CID.