

BRUNO BUCHHOLZ

Proteína activadora de fibroblastos: Un blanco de interés oncológico cuya inhibición también podría ser beneficiosa en la aterosclerosis

Stein S, Weber J, Nusser-Stein S, Pahla J, Zhang HE, Mohammed SA, Oppi S, *et al.* Deletion of Fibroblast Activation Protein Provides Atheroprotection. **Cardiovasc Res.** 2020 May 13;cvaa142. doi: 10.1093/cvr/cvaa142.

La estabilidad de una placa de aterosclerosis es un factor determinante clave en la posibilidad de sufrir roturas con complicaciones vasculares. La inestabilidad estructural de la placa puede llevar a las manifestaciones clínicas agudas de la aterosclerosis como consecuencia de trombosis o embolias con oclusiones vasculares, tales como el infarto de miocardio o el accidente cerebrovascular isquémico. Una placa con cierto grado de evolución está compuesta por un núcleo lipídico y de tejido necrótico rodeado de una cápsula fibrosa. Su estabilidad va a estar condicionada por el tamaño y el grado de inflamación del núcleo y el espesor de su cápsula. Cuando esta tiene un espesor suficiente, se reduce el riesgo de rotura y ofrece una barrera que separa los factores protrombóticos de la sangre del núcleo lipídico de la placa, lo que marca su estabilidad. Ambos componentes de la placa no son elementos estáticos y, por el contrario, tienen una dinámica fisiopatológica muy activa sujeta principalmente a los niveles de estrés oxidativo e inflamatorio. Particularmente, la cápsula de la placa sufre un recambio activo y permanente de sus componentes de tejido conectivo fibroso en el que cumplen un rol importante las enzimas con actividad proteolítica de la matriz extracelular. En este sentido, las colagenasas como las catepsinas y las metaloproteasas de matriz (MMP) pueden intervenir en degradaciones exageradas que pueden adelgazar la cápsula y aumentar su fragilidad. Recientemente se demostró que la proteína activadora de fibroblastos (PAF), una serina-proteasa soluble o de membrana celular con fuerte actividad sobre el recambio del colágeno, participa de manera importante en el remodelado ventricular y la insuficiencia cardíaca hipertensiva.

Basado en un estudio previo propio en el que demuestran una elevada expresión de PAF en placas fibroateromatosas, Stein y cols. proponen como nuevo objetivo demostrar una relación causa efecto entre la inhibición de la actividad de la PAF y la evolución

de la aterosclerosis. Para ello, utilizan un modelo de ratones con deficiencia en la expresión de PAF y, al mismo tiempo, pueden desarrollar aterosclerosis por ser alimentados con una dieta rica en lípidos y por transgenicidad (deficiencia de apolipoproteína e (ApoE^{-/-}) y la proteína Ldlr (Ldlr^{-/-}). Al final del protocolo, realizaron estudios histológicos y moleculares de las placas de aterosclerosis de la aorta abdominal. Interesantemente, observan una relación causal de la expresión de PAF con la aterosclerosis. Los ratones con inhibición de la PAF tienen una disminución de la progresión de la aterosclerosis de manera independiente a los valores lipídicos plasmáticos. Además, las mediciones microscópicas revelaron signos de mayor estabilidad de la placa, principalmente por un mayor espesor en la cápsula fibrosa a causa de una degradación enzimática del colágeno reducida.

La PAF es una glicoproteína de superficie celular que se expresa durante el desarrollo embrionario y en escasa medida en los tejidos adultos en condiciones fisiológicas. Sin embargo, en la vida adulta se expresa principalmente en los fibroblastos en situaciones patológicas que se asocian a un elevado remodelamiento de la matriz extracelular, tales como la cicatrización de heridas, la fibrosis tisular relacionada con algunas enfermedades autoinmunes y diversos tumores malignos. También se observó un aumento de la expresión de PAF en corazones remodelados como consecuencia de la sobrecarga de presión. En este trabajo, Stein y cols. demostraron por primera vez que la PAF cumple un rol importante en el remodelado del tejido conectivo de la aterosclerosis y que su inhibición puede retrasar la evolución y aumentar la estabilidad de la placa fibrolipídica. Es interesante mencionar que la depleción de PAF produce la inhibición del crecimiento de células tumorales, particularmente de tipo carcinomatosas, y que se están realizando ensayos clínicos para evaluar el beneficio de la inhibición de PAF en el tratamiento oncológico. En su conjunto, y aunque deberían ser demostrados en más estudios, estos resultados abren una puerta alternativa como un blanco terapéutico futuro para las patologías cardiovasculares con un elevado recambio de matriz extracelular, tales como la aterosclerosis y el remodelado cardíaco.

Consideraciones éticas

No aplican