

Las metaloproteasas de matriz como potencial blanco para tratar el envejecimiento vascular

Diaz-Canestro C, Puspitasari YM, Liberale L, Guzik TJ, Flammer AJ, Bonetti NR, Wüst P, Costantino S, Paneni F, Akhmedov A, Varga Z, Ministrini S, Beer JH, Ruschitzka F, Hermann M, Lüscher TF, Sudano I, Camici GG. MMP-2 knockdown blunts age-dependent carotid stiffness by decreasing elastin degradation and augmenting eNOS activation. **Cardiovasc Res.** 2022;118:2385-96. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab300>.

Las grandes arterias elásticas, como la aorta o las carótidas, absorben la fuerza pulsátil de la sístole ventricular y, así, protegen distalmente a las arterias musculares más rígidas del daño ocasionado por la transmisión de las oscilaciones energéticas. Factores de riesgo cardiovascular, tales como la diabetes, la hipertensión arterial, el tabaquismo y el síndrome metabólico producen una pérdida de las propiedades elásticas de estas arterias, llevando a la rigidez vascular y las complicaciones que de ella surgen. La rigidez arterial, producto de la pérdida de la elasticidad de las grandes arterias, puede ser medida a través de la velocidad de la onda de pulso, siendo esta un predictor independiente de riesgo cardiovascular y muerte. El aumento de la velocidad de la onda de pulso como consecuencia de la rigidez vascular también se asocia a la progresión de la edad del paciente, aun en ausencia de factores de riesgo cardiovascular, permitiendo así estimar el envejecimiento vascular. En la rigidez vascular por envejecimiento interviene fisiopatológicamente, entre otros, el remodelado de la matriz extracelular con degradación de la elastina y depósito de colágeno. Un grupo grande de enzimas llamadas metaloproteasas de matriz (MMP) intervienen en el remodelado de la matriz extracelular de diversas enfermedades cardiovasculares.

En este estudio, Diaz-Canestro y col. se propusieron estudiar el rol de la MMP-2 en la rigidez arterial carotídea por envejecimiento, utilizando ARN pequeño de interferencia (ARNpi) para silenciar la expresión del gen de dicha MMP en grupos de ratones de diferentes edades. La administración endovenosa del ARNpi redujo el aumento de la velocidad de la onda del pulso provocado por la edad, y los niveles de MMP-2 en plas-

ma y pared arterial carotídea luego de 4 semanas del inicio del tratamiento. A nivel histológico y molecular, los ratones viejos tratados con el ARNpi mostraron un incremento de la relación de elastina vs colágeno en la pared carotídea y una reducción en los niveles plasmáticos de desmosina, un marcador de la degradación de la elastina. Además, el tratamiento se asoció a un incremento en la interacción directa proteína-proteína entre la MMP-2 y la enzima óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS), más fosforilación de la eNOS y niveles incrementados de guanosín monofosfato cíclico (GMPc). Interesantemente, también observaron una correlación estadística entre los niveles plasmáticos de desmosina y la rigidez vascular estimada con la velocidad de la onda del pulso en pacientes envejecidos. De esta manera concluyen que, la atenuación de la expresión de la MMP-2 utilizando ARNpi, reduce la rigidez carotídea ocasionada por el envejecimiento al reducir la degradación de la elastina y aumentando la biodisponibilidad endotelial del óxido nítrico.

A esta altura de la evolución del conocimiento, no es una novedad que la inhibición experimental de la expresión y actividad de algunos tipos de MMPs produce efectos beneficiosos en diferentes patologías cardiovasculares. Tampoco es una novedad que la modulación selectiva de la expresión génica a través del uso de ARN silenciadores contribuyó al conocimiento de mecanismos fisiológicos y fisiopatológicos múltiples en diferentes órganos, generando mucha expectativa en las últimas décadas. En este trabajo, Diaz-Canestro y col. hacen un aporte interesante al conocimiento de los mecanismos de rigidez arterial y abren un camino de mucha relevancia para posibles ensayos clínicos utilizando tecnologías de modulación de la expresión génica selectiva para retardar o revertir el daño por envejecimiento vascular. Se estima que en las próximas tres décadas la población mundial de más de 65 años podría superar el 15%. Este envejecimiento demográfico se suma al aumento de las comorbilidades que surgen de las modificaciones en los estilos de vida y el cambio climático. Tomadas en conjunto, estas variables se entrelazan con frecuencia en varios mecanismos fisiopatológicos compartidos, poniendo en evidencia la necesidad creciente de ser estudiadas con más profundidad para encontrar soluciones más efectivas en el futuro inmediato.