

LA MATRIZ EXTRACELULAR: UNA ESTRUCTURA ALTAMENTE DINÁMICA EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP).

**Nelson Adolfo López Garzón¹, Jhan Sebastián Saavedra-Torres¹,
María Virginia Pinzón Fernández¹.**

Introducción a la matriz extracelular (MEC):

La matriz extracelular (MEC) es una estructura altamente dinámica que está presente en todos los tejidos y se somete continuamente a un remodelado controlado. La matriz extracelular (ECM) es una estructura tridimensional no celular que está presente en todos los tejidos y es esencial para la vida. Se sabe que cada órgano tiene un ecosistema con una composición única que se genera en etapas embrionarias tempranas (1). La función de la MEC va más allá de proporcionar soporte físico para la integridad y la elasticidad de los tejidos, se conoce como una estructura dinámica que se remodela constantemente para controlar la homeostasis del tejido (1).

La MEC está compuesta por alrededor de 300 proteínas en los mamíferos, también conocidas como el núcleo de matriz, incluyendo proteínas tales como colágeno, proteoglicanos y glicoproteínas (1,2). En la literatura se reconocen dos tipos principales de matrices que difieren en cuanto a su ubicación y composición: la matriz de tejido conectivo intersticial, que rodea a las células y proporciona un andamiaje estructural para los tejidos; y la membrana basal, que es una forma especializada de MEC, que separa el epitelio del estroma circundante (3).

Hipertensión arterial pulmonar y las enzimas de la matriz:

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se caracteriza por la remodelación de pequeñas arterias pulmonares que conducen a un aumento progresivo de la resistencia vascular pulmonar y fallo ventricular derecho (4). En condiciones normales, el lado derecho del corazón (la aurícula y el ventrículo derechos) bombea sangre venosa a través de los pulmones para que la sangre se pueda cargar de oxígeno. A medida que la HAP avanza, el flujo de sangre a través de las arterias pulmonares se reduce y el lado derecho del corazón debe realizar un mayor esfuerzo para bombear la sangre a través de los pulmones (7). La hipertensión arterial pulmonar idiopática grave, previamente conocida como hipertensión pulmonar primaria se reconoce como una afección rara con una incidencia estimada de 2-3 por millón por año (4).

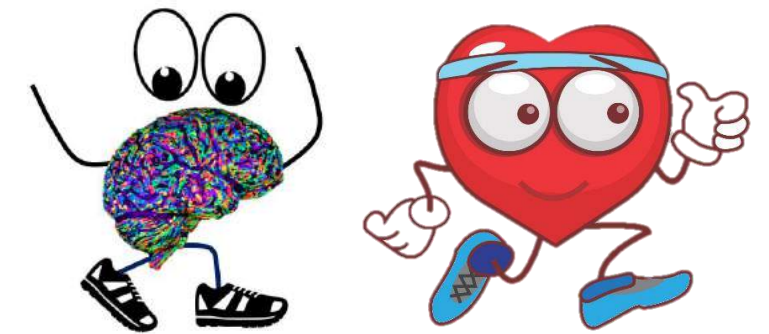
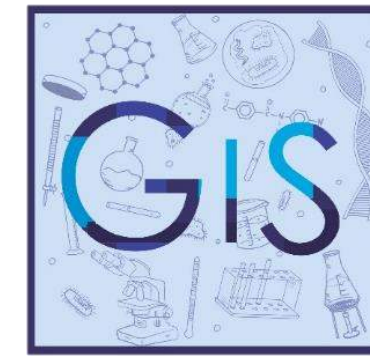
La HAP puede ser idiopática, familiar o asociarse con una serie de condiciones o enfermedades, como la enfermedad del tejido conectivo, cardiopatía congénita, hipertensión portal, infección por el VIH y exposición a toxinas. Su pronóstico es pobre. La etiología de la hipertensión pulmonar inexplicable grave se mantuvo en gran parte desconocida hasta hace pocos años. El gen subyacente a la HAP familiar se identificó en 2000, el gen BMPR-2. Sin embargo, sus mutaciones no siempre están presentes, y probablemente no explica todo el alcance de la enfermedad (4).

La HAP se asocia con alteraciones estructurales en las arterias pulmonares incluyendo fibrosis de la íntima, hipertrofia medial y cambios en la adventicia, apuntando hacia el remodelado de la matriz extracelular que han planteado la cuestión de la participación de las enzimas degradantes como la serina proteasa, la plasmina, la elastasa vascular endógena, y las metaloproteasas de la matriz (4,8).

En los estados de hipoxia, la HAP se caracteriza por la remodelación estructural de la vasculatura pulmonar periférica. Una parte importante de este remodelado es el aumento progresivo de la renovación del colágeno y los residuos de fibrillas de colágeno recién formadas en las paredes vasculares; en el tejido pulmonar incrementan notablemente la actividad de las metaloproteinasas colagenolíticas en los primeros días de exposición a la hipoxia (9).

El aumento de la actividad colagenolítica da lugar a la aparición de escisiones de colágeno, lo que puede estar implícito en el desencadenamiento de la proliferación mesenquimal en las arterias pulmonares periféricas. Se plantea la hipótesis de que la lesión radica en las paredes vasculares pulmonares que están implicadas en la activación de metaloproteinasas colagenolíticas (9).

Los estudios y los modelos experimentales demuestran como las metaloproteinasas y sus actividades colagenolíticas se incrementan en este proceso. Por consiguiente, su inhibición tiene efectos preventivos y en algunos casos terapéuticos. Sin embargo, cabe destacar que encontraron un aumento en el inhibidor de MMP, TIMP-1 y expresión de MMP-2 y disminución de la colagenasa (MMP-1). La inflamación hace parte de la HAP y por consiguiente se observa un notable incremento de la producción de proteasa (1,10). Sin embargo, aún es demasiado prematuro responder a la pregunta de si la inhibición de las proteasas podrían representar una opción terapéutica en la HAP humana; es por ello que esta carta al editor resalta la importancia de la matriz en procesos como la HAP, invitando a los estudiantes curiosos e investigadores en el campo, a conocer los fenómenos fisiopatológicos y su interacción con el ecosistema celular y de esta manera brindar respuestas a este tipo de interrogantes.

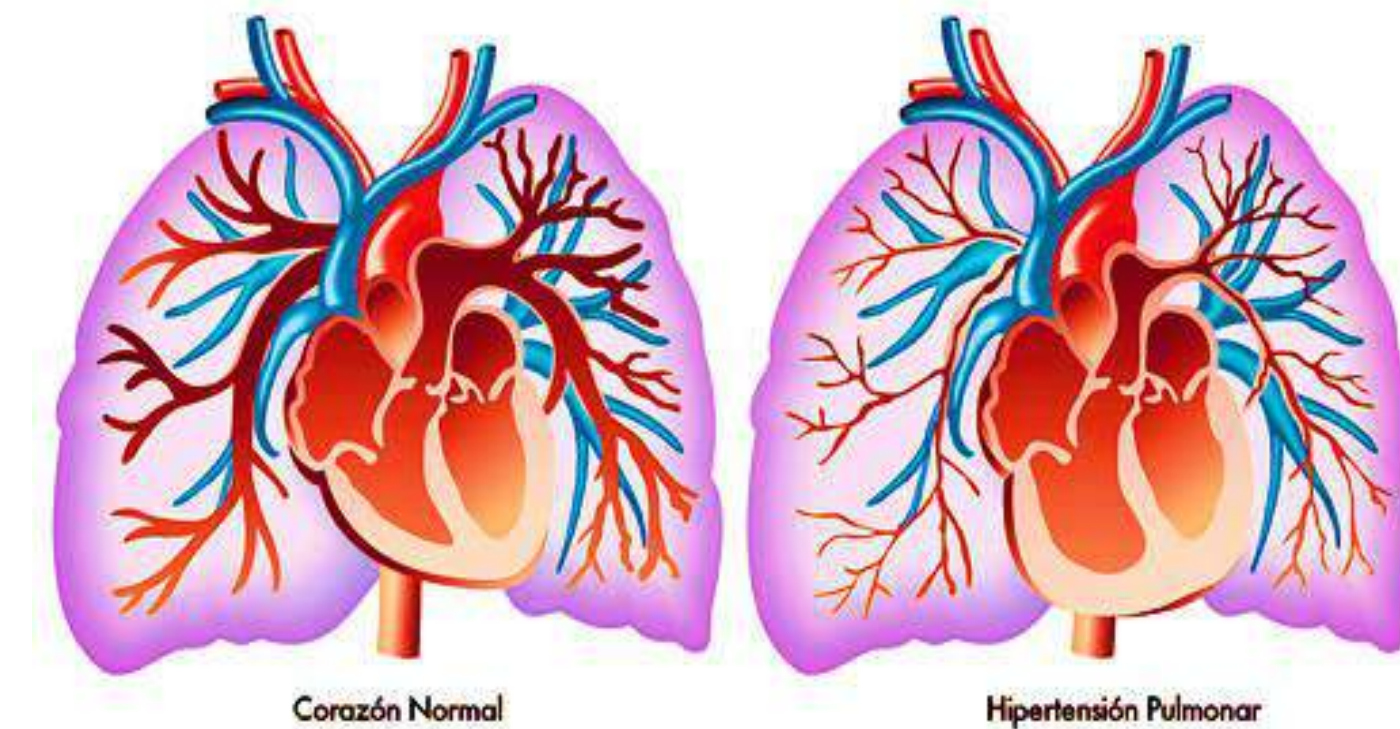


1 Departamento de Medicina Interna, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Coordinadora del Grupo de Investigación en Salud (GIS), Popayán, Colombia.

Las interacciones constantes de la matriz y células epiteliales con sus componentes, son útiles como ligandos de receptores celulares tales como integrinas, que permiten transmitir señales que regulan la adhesión, migración, proliferación, apoptosis, supervivencia o diferenciación (4).

Las metaloproteinasas (MMPs) intervienen en diversos procesos fisiológicos y patológicos del organismo. Regulan las vías de señalización que controlan el crecimiento celular, la inflamación y la angiogénesis. Participan en el procesamiento de moléculas bioactivas como citoquinas, quemoquinas y factores de crecimiento (5,6).

Las MMPs tienen como sustrato a las proteínas de la matriz extracelular (MEC) y su actividad es regulada por inhibidores endógenos (TIMPs). El adecuado balance entre ambas moléculas es fundamental para mantener la homeostasis (5,6).



1. Corazón con aumento de tamaño.
2. Tejido pulmonar dañado
3. Arterias u venas (obstruidas)

Hipertensión Pulmonar quiere decir aumento de la presión de la arteria pulmonar con valores mayores a 20 mmHg cuando la persona se encuentra en reposo (sentada, acostada o parada sin hacer esfuerzos), y a 30 mmHg cuando está haciendo ejercicio (caminando, subiendo escalas, trapeando, barriendo, teniendo sexo, haciendo gimnasia, corriendo, levantando, cargando y empujando cosas pesadas, etc.).

REFERENCIAS:

1. Hynes RO. The extracellular matrix: not just pretty fibrils. Science. 2009;326(1):1216–1219.
2. Hynes et al. Overview of the matrisome—an inventory of extracellular matrix constituents and functions. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012;4:a004903.(This review gives a complete list of ECM proteins that are part of the matrisome, and describes the ECM structure and function modifiers and the evolution of the matrisome.).
3. Cooper, G. Housman R. La Celula. Quinta. “Madrid”: MARBAN; 2010. 2018 p.
4. White JM. ADAMs: modulators of cell-cell and cell–matrix interactions. Curr Opin Cell Biol. 2003;15(1):598–606.
5. Coronato S., Laguens G. DG V. Rol de las metaloproteinasas y sus inhibidores en patología tumoral. Med (Buenos Aires). 2012;72:495–502.
6. Sebastian Saavedra Torres J, Fernanda Zúñiga Cerón L, Alfonso Vásquez-López J, Alberto Navia Amézquita C, Patricia Mosquera Sánchez L, Isabel Freyre Bernal S. La matriz extracelular: un ecosistema influyente en la forma y comportamiento de las células. 7(1).
7. Dan L. Longo MD., Anthony S. Fauci, MD., Dennis L. Kasper MD., Stephen L. Hauser, MD., J. Larry Jamenson, MD, PhD., Joseph Loscalzo, MD P. Harrison Principios De Medicina Interna. 18th ed. 2012. 3448-3472 p.
8. Gaine SP., Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. Lancet x. 352(1):719–725.
9. Novotná J. HJ. Possible role of matrix metalloproteinases in reconstruction of peripheral pulmonary arteries induced by hypoxia. Physiol Res. 2002;51(4):323–34.
10. Boichot VL and E. Matrix Metalloproteinases in Tissue Remodelling and Inflammation. Birkhäuser Verlag Basel/switzerl. 2008;1(1):81–92.