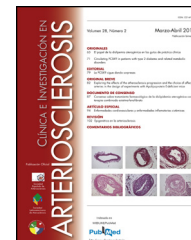




CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ORIGINAL

La sobreexpresión vascular de la lisil oxidasa altera la estructura de la matriz extracelular e induce estrés oxidativo[☆]



Saray Varona^{a,b,1}, Ana B. García-Redondo^{b,c,1}, Jose Martínez-González^{a,b}, Mercedes Salaices^{b,c}, Ana M Briones^{b,c,*} y Cristina Rodríguez^{a,b,*}

^a Centro de Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC). IIB-Sant Pau, Barcelona, España

^b CIBER de Enfermedades Cardiovasculares, España

^c Departamento de Farmacología, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid, España

Recibido el 11 de enero de 2017; aceptado el 16 de enero de 2017

Disponible en Internet el 16 de junio de 2017

PALABRAS CLAVE

Lisil oxidasa;
Colágeno;
Elastina;
Estrés oxidativo

Resumen

Introducción: La lisil oxidasa (LOX) contribuye al ensamblaje de las fibras de colágeno y elastina de la matriz extracelular (MEC). Hemos determinado las consecuencias de la sobreexpresión vascular de LOX sobre la estructura de la MEC y su contribución al estrés oxidativo.

Métodos: Los estudios se desarrollaron en ratones que sobreexpresan la LOX (Tg) específicamente en células musculares lisas vasculares (CMLV). Se realizaron análisis por PCR a tiempo real, tinción de rojo sirio, producción de H₂O₂ y actividad NADPH oxidasa. Se caracterizaron las fenestras de la lámina elástica interna mediante microscopía confocal.

Resultados: Las CMLV de ratones transgénicos presentaron niveles de actividad LOX superiores a los de animales control. En consonancia, las células transgénicas depositaron más fibras de elastina organizada y sus sobrenadantes indujeron un mayor ensamblaje de colágeno en ensayos *in vitro*. El nivel de colágeno maduro fue superior en la pared vascular de ratones Tg, que presentaban una menor área de las fenestras y un aumento de la expresión de la fibulina-5. La producción vascular de H₂O₂ y la actividad NADPH oxidasa fueron superiores en los ratones transgénicos. La incubación de CMLV con catalasa atenuó el incremento en la deposición de fibras de elastina madura inducido por la transgénesis de LOX.

[☆] Los resultados presentados son fruto del desarrollo del proyecto titulado «Contribución de la lisil oxidasa (LOX) al estrés oxidativo, la rigidez vascular y la hipertensión arterial», galardonado con una BECA FEA/SEA 2016 para investigación básica.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: ana.briones@uam.es (A.M. Briones), crodriguez@csic-iccc.org (C. Rodríguez).

¹ Ambos autores contribuyeron igualmente.

KEYWORDS

Lysyl oxidase;
Collagen;
Elastin;
Oxidative stress

Conclusiones: La sobreexpresión de la LOX en CMLV se asocia a una alteración de la estructura vascular del colágeno y la elastina. La LOX podría constituir una nueva fuente de estrés oxidativo que participaría en la alteración estructural de la MEC y podría contribuir al remodelado vascular.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Vascular lysyl oxidase over-expression alters extracellular matrix structure and induces oxidative stress

Abstract

Introduction: Lysyl oxidase (LOX) participates in the assembly of collagen and elastin fibres. The impact of vascular LOX over-expression on extracellular matrix (ECM) structure and its contribution to oxidative stress has been analysed.

Methods: Studies were conducted on mice over-expressing LOX (Tg), specifically in smooth muscle cells (VSMC). Gene expression was assessed by real-time PCR analysis. Sirius Red staining, H₂O₂ production and NADPH oxidase activity were analysed in different vascular beds. The size and number of fenestra of the internal elastic lamina were determined by confocal microscopy.

Results: LOX activity was up-regulated in VSMC of transgenic mice compared with cells from control animals. At the same time, transgenic cells deposited more organised elastin fibres and their supernatants induced a stronger collagen assembly in *in vitro* assays. Vascular collagen cross-linking was also higher in Tg mice, which showed a decrease in the size of fenestrae and an enhanced expression of Fibulin-5. Interestingly, higher H₂O₂ production and NADPH oxidase activity was detected in the vascular wall from transgenic mice. The H₂O₂ scavenger catalase attenuated the stronger deposition of mature elastin fibres induced by LOX transgenesis.

Conclusions: LOX over-expression in VSMC was associated with a change in the structure of collagen and elastin fibres. LOX could constitute a novel source of oxidative stress that might participate in elastin changes and contribute to vascular remodelling.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La lisil oxidasa (LOX) cataliza una de las etapas clave en la síntesis y estabilización de la matriz extracelular (MEC)^{1,2}. Esta enzima es una aminooxidasa dependiente de cobre que participa en el ensamblaje covalente de las fibras de colágeno y elastina de la MEC. Concretamente, la LOX cataliza la desaminación oxidativa de residuos de lisina e hidroxilisina, lo que da lugar a la formación de peptidil semialdehídos altamente reactivos que condensan entre sí formando enlaces tanto intramoleculares como intermoleculares, una reacción que genera H₂O₂ como subproducto¹.

La actividad LOX condiciona las propiedades mecánicas y estructurales de los tejidos conectivos y su alteración se ha vinculado con múltiples procesos patológicos, entre ellos cáncer y enfermedades cardiovasculares^{2,3}. Estudios recientes sugieren que la actividad LOX y el mayor ensamblaje en las fibras de colágeno asociado podrían jugar un papel fundamental en la rigidez vascular⁴. En lo que respecta a la elastina, la alteración en su estructura determina la mecánica vascular tanto en arterias de gran calibre como en las de pequeño calibre⁵⁻⁷ y contribuye, al menos en parte, al

aumento de la rigidez vascular en la hipertensión^{8,9}, si bien existen menos evidencias del papel de la LOX en dicho proceso.

Sorprendentemente, además de su función meramente estructural, la LOX se ha implicado en el control de múltiples procesos celulares, entre los que destacan la diferenciación celular, la migración, la transformación y la regulación de la expresión génica^{1,2}. Es interesante señalar que algunas de estas funciones biológicas, tales como el control de la migración celular y de la quimiotaxis de las células musculares lisas de la pared vascular (CMLV), se han vinculado con el aumento en la producción de H₂O₂ derivado de la actividad LOX^{10,11}. Sin embargo, no se ha establecido si la LOX podría contribuir al estrés oxidativo vascular ni su posible impacto sobre la estructura vascular. Nuestros resultados obtenidos en un modelo de ratón transgénico que sobreexpresa la LOX específicamente en CMLV muestran que la sobreexpresión de LOX se asocia a un mayor estrés oxidativo en la pared vascular que contribuye a la alteración de la estructura de la elastina, lo que podría tener importantes repercusiones fisiopatológicas.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5593011>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5593011>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)