EMBO Molecular Medicine: El bloqueo de una proteasa podría mejorar la terapia de la enfermedad inflamatoria intestinal

03/12/2019

Publicado en EMBO Molecular Medicine, el estudio muestra que el bloqueo de la proteasa MT1-MMP preserva la vasculatura en el intestino inflamado

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y del Centro de Investigaciones Biológicas (CIB) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) han identificado una molécula, denominada proteasa MT1-MMP, que en el futuro puede convertirse en una nueva diana terapéutica para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal. Los resultados del estudio liderado por la Dra. Alicia G. Arroyo, que se publican hoy martes 3 de diciembre en la revista *EMBO Molecular Medicine*, muestran que el bloqueo de esta proteasa podría mejorar el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal.

La enfermedad inflamatoria intestinal se define como un grupo de trastornos inflamatorios crónicos que engloba dos patologías: **la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa**. Durante su desarrollo se pueden presentar complicaciones, tanto intestinales (oclusión intestinal, deficiencias nutricionales, etc.), como extraintestinales (dermatológicas, reumatológicas, oculares, hepatobiliares, etc.). La aparición de los síntomas es impredecible, con periodos de remisión y recaídas y, en muchos casos, llegan a requerir hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas. Desafortunadamente no existe una terapia universal y eficiente.

Durante la colitis los vasos sanguíneos del intestino se duplican por mecanismos poco conocidos.

Ahora, los investigadores del grupo de la **Dra. Alicia G. Arroyo** han implementado técnicas de microscopia y de análisis de imagen 3D para la caracterización de dichos eventos de duplicación vascular en un modelo de colitis experimental en ratones. Utilizando estas herramientas, el equipo ha demostrado que la eliminación de la proteasa MT1-MMP de las células endoteliales que forman los vasos sanguíneos disminuye la duplicación de dichos vasos en el intestino inflamado y la severidad de la colitis.

El trabajo ha profundizado también en los mecanismos que regulan los eventos de duplicación vascular durante la enfermedad inflamatoria intestinal. El primer paso para la duplicación de los vasos es su dilatación. Así, los autores observaron que la actividad catalítica de la proteasa MT1-MMP era necesaria para la producción de óxido nítrico, un potente agente vasodilatador.

Investigadores del CNIC y CSIC han identificado una función de una proteasa que puede convertirse en una futura diana farmacológica para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

De esta forma, vieron que tanto los vasos del músculo cremaster (músculo que cubre el testículo y el cordón espermático), analizado por microscopía intravital por la investigadora del CNIC Cristina Rius, como los del intestino se dilataban en menor medida en los ratones sin MT1-MMP endotelial en respuesta a vasodilatadores.

Asimismo, determinaron que MT1-MMP 'corta' la proteína trombospondina-1 (TSP1) y genera un fragmento que, mediante su unión al receptor de adhesión celular integrina αvβ3, promueve la producción de óxido nítrico, la vasodilatación y la duplicación vascular.

El hallazgo tiene potenciales implicaciones clínicas, destacan los autores. Por un lado, "en el estudio se ha observado que los pacientes que padecen enfermedad inflamatoria leve presentan mayores niveles de TSP1 en el suero, lo que podría ser útil como biomarcador de actividad de la enfermedad", asegura Alicia G. Arroyo.

Además, señala Sergio Esteban, primer autor del trabajo, "hemos logrado reducir la duplicación vascular en ratones con colitis mediante la administración de un anticuerpo inhibidor de la proteasa MT1-MMP o de un péptido de TSP1 bloqueante de su unión a la integrina αvβ3. Es decir, la vía MT1-MMP/TSP1/integrina αvβ3 constituye una nueva diana terapéutica, sobre todo para formas leves de la enfermedad inflamatoria intestinal", subraya Esteban.

Los hallazgos representan una nueva oportunidad para el tratamiento personalizado de pacientes con esta patología

Por último, añaden los investigadores, el modelado informático de los sitios de corte de TSP1 por MT1-MMP realizado en colaboración con Fernando Martínez, de la Unidad Técnica de Bioinformática del CNIC, permitiría el cribado y selección de moléculas bloqueantes de dicho procesamiento.

El estudio, concluyen, "representa una nueva oportunidad para el tratamiento personalizado de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pero también de otras enfermedades en las que la duplicación capilar puede contribuir a su progresión, como el cáncer".

En este trabajo han participado el grupo liderado por el Dr. Vicente Andrés y la Unidad Técnica de Bioinformática, del CNIC; los grupos del Dr. Javier P. Gisbert, que ha proporcionado las muestras de pacientes con enfermedad inflamatoria crónica, y de la Dra. Ana Urzainqui, ambos del Instituto de Investigación Sanitaria-Princesa; así como el grupo del Prof. Motoharu Seiki, de la Universidad de Tokio (Japón), que generó los ratones reporteros para la expresión de MT1-MMP.

Los investigadores forman parte también del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV) y del CIBER de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

- Esteban, S., Clemente, C., Koziol, A., Gonzalo, P., Rius, C., Martínez, F., . . . Arroyo, A. G.

(2019). Endothelial MT1-MMP targeting limits intussusceptive angiogenesis and colitis via TSP1/nitric oxide axis. EMBO Molecular Medicine, e10862. doi:10.15252/emmm.201910862

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/embo-molecular-medicine-bloqueo-proteasa-podria-mejorar-terapia-enfermedad-inflamatoria