



EDITORIAL

Fibulina-5, una nueva potencial diana terapéutica en AAA



Fibulin-5, a new potential therapeutic target in AAA

Jose Luis Martin Ventura

Laboratorio de patología vascular, FIIS-fundación Jimenez Diaz-Uam

El aneurisma de aorta abdominal (AAA) es una patología que consiste en una dilatación localizada y permanente de la aorta, generalmente en su porción infrarrenal. Se define un aneurisma como una dilatación mayor al 50% del diámetro del vaso que, en la aorta abdominal, se considera patológico cuando el diámetro es mayor o igual a 3 cm. Su evolución natural es la dilatación progresiva, hasta su potencial rotura. Esta dilatación no ocurre de forma lineal, sino que presenta unos momentos de aceleración y otros de estabilidad, lo que dificulta el seguimiento y, con ello, empeora el pronóstico de la enfermedad. Cuando la rotura aneurismática ocurre, va asociada a un 75% de mortalidad. En los últimos años, la incidencia de rotura aneurismática está en crecimiento, llegando al 1-2% del total de muertes¹.

El AAA cursa habitualmente de forma silente, de manera que el diagnóstico suele ocurrir como un hallazgo casual tras una prueba de imagen (ultrasonografía, tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear) realizada por patología concomitante del paciente. Actualmente el manejo del AAA, cuando su diámetro se mantiene entre 3-5 cm, es conservador. Se basa en un seguimiento periódico con pruebas de imagen, un adecuado control de los factores de riesgo cardiovascular y un tratamiento médico con antiagregación y estatinas, si bien actualmente no existe ningún tratamiento farmacológico efectivo capaz de limitar su progresión o evitar su rotura. Este tipo de manejo será el adecuado siempre que el AAA no alcance los 5,5 cm de diámetro. A partir de ese momento, dado que el riesgo de rotura supera el riesgo de la intervención quirúrgica, se opta

por esta última, que puede ser de tipo endovascular o cirugía abierta.

Es interesante destacar que se ha demostrado una importante asociación entre pacientes con AAA y con enfermedad coronaria o enfermedad arterial periférica. Sin embargo, mientras que en la aterotrombosis el evento característico es la formación de un núcleo lipídico en la íntima arterial, el AAA está caracterizado por la formación de un trombo intraluminal, así como por la dilatación y la desestructuración de la capa media y la degradación de la matriz extracelular. En este sentido, la fisiopatología del AAA es compleja, e implica múltiples mecanismos como la proteólisis, el estrés oxidativo, la respuesta inmune inflamatoria, la apoptosis de células de músculo liso vascular (CMLVs) y la angiogenesis, entre otros².

El trabajo de Orriols y col pretende identificar nuevos mecanismos y potenciales dianas terapéuticas que mejoren el tratamiento de los pacientes con AAA. En este sentido, los autores se han centrado en la fibulina-5, una proteína principalmente implicada en el ensamblaje de las fibras de elastina, aunque se han descrito otras funciones adicionales mediadas por el dominio de unión a integrinas de la fibulina-5. Por ejemplo, la fibulina-5 es capaz de modular la actividad de ciertas proteasas, como las metaloproteinasas de matriz (MMPs)³. El presente estudio es un ejemplo de investigación traslacional, empezando por el análisis de fibulina-5 en muestras de pacientes con AAA, para continuar mediante experimentos in vitro en CMLVs donde los autores abordan posibles mecanismos para explicar los niveles de fibulina-5 en AAA. Inicialmente, los autores han observado una disminución de fibulina-5, tanto a nivel del mRNA como de proteína, en la pared de AAA obtenidos tras cirugía

Correo electrónico: JLMartin@fjd.es

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2016.10.001>

0214-9168/© 2016 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Arteriosclerosis.

en comparación con tejidos sanos. Los análisis por Western blot mostraron la presencia de 2 bandas principales correspondientes a las formas nativa y proteolizada de la fibulina-5. En este sentido, se ha descrito que fibulina-5 es susceptible de ser proteolizada por diversas proteasas, como las MMPs⁴, cuya actividad está incrementada en AAA². Posteriormente, Orriols y col hipotetizan que la inflamación podría ser la causa de dicha disminución. Los autores demuestran que en condiciones proinflamatorias (TNF-alfa) la expresión de fibulina-5 en CMLV disminuye tanto a nivel intracelular como a nivel extracelular. Además, mediante una serie de elegantes experimentos de biología molecular, los autores analizaron la contribución del factor de transcripción SOX9 en la modulación de la expresión de fibulina-5 por TNF-alfa. Así, observaron que la sobreexpresión de SOX9 en CMLV mediante un sistema lentiviral atenuó el efecto inhibitorio del TNF-alfa por un mecanismo de regulación transcripcional.

Las consecuencias funcionales de la disminución de fibulina-5 en el AAA pueden estar relacionadas principalmente con el mantenimiento de la estructura de la pared vascular a través de sus efectos sobre la elastina. Pero además, la disminución de fibulina-5 puede tener otros efectos deletéreos sobre otros mecanismos implicados en el AAA, como el estrés oxidativo. Así, se ha demostrado un aumento de los niveles de especies reactivas de oxígeno (ROS) en ratones deficientes para la fibulina-5 por un mecanismo dependiente de integrinas⁵. Finalmente, sería interesante explorar si terapias que incrementen o mantengan los niveles fisiológicos de fibulina-5 pudieran tener un efecto protector sobre el AAA. En este sentido, se ha observado que la sobreexpresión de fibulina-5 disminuye el daño por isquemia-reperfusión en un modelo experimental

en ratas mediante un mecanismo que implicaba la disminución de ROS⁶. En conclusión, este trabajo aporta nuevas evidencias del papel de la respuesta inmune inflamatoria en el AAA mediante un mecanismo que implica la disminución de los niveles de la fibulina-5. Asimismo, este trabajo abre nuevas posibilidades terapéuticas para prevenir la progresión del AAA, ya que la regulación de los niveles fisiológicos de fibulina-5 podría evitar la pérdida/desestructuración de las capas de elastina y/o el aumento de ROS.

Bibliografía

1. Nordon IM, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Thompson MM. Pathophysiology and epidemiology of abdominal aortic aneurysms. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8:92-102.
2. Michel JB, Martin-Ventura JL, Egido J, Sakalihasan N, Treska V, Lindholt J, Allaire E, Thorsteinsdottir U, Cockerill G, Swenberg J. FAD EU consortium. Novel aspects of the pathogenesis of aneurysms of the abdominal aorta in humans. *Cardiovasc Res.* 2011;90:18-27.
3. Papke CL, Yanagisawa H. Fibulin-4 and fibulin-5 in elastogenesis and beyond: Insights from mouse and human studies. *Matrix Biol.* 2014;37:142-9.
4. Djokic J, Fagotto-Kaufmann C, Bartels R, Nelea V, Reinhardt DP. Fibulin-3, -4, and -5 are highly susceptible to proteolysis, interact with cells and heparin, and form multimers. *J Biol Chem.* 2013;288:22821-35.
5. Schluterman MK, Chapman SL, Korpanty G, Ozumi K, Fukai T, Yanagisawa H, Brekken RA. Loss of fibulin-5 binding to beta1 integrins inhibits tumor growth by increasing the level of ROS. *Dis Model Mech.* 2010;3:333-42.
6. Guo J, Cheng C, Chen CS, Xing X, Xu G, Feng J, Qin X. Overexpression of Fibulin-5 Attenuates Ischemia/Reperfusion Injury After Middle Cerebral Artery Occlusion in Rats. *Mol Neurobiol.* 2016;53:3154-67.