

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



El papel de la ciclooxigenasa -2 (COX-2) en la fisiopatología cardiaca

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2018.05.1

Marta Casado
Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC)

Biografía Resumen

Licenciada en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid, cursé mi tesis doctoral estudiando el metabolismo glucídico hepático en la transición fetal/neonatal (Doctora en Farmacia, 1996). Durante mi etapa postdoctoral en el Institut Cochin (París), donde me inicié en la transgénesis animal, continué con el estudio de los mecanismos moleculares de la regulación de la expresión génica por glucosa. En el año 2000 me incorporé como Científico Titular en el Instituto de Biomedicina de Valencia (IBV-CSIC) donde estudiamos, en un principio, la implicación de factores de transcripción claves en el metabolismo de la glucosa en patologías metabólicas como la diabetes mellitus o la obesidad. Al mismo tiempo, desde el Servicio de Transgénesis y Biología Reproductiva del IBV que dirijo, desarrollamos modelos para el estudio del papel de la ciclooxigenasa 2 en hígado y corazón. Gracias a estos modelos hemos podido demostrar la implicación de las prostaglandinas en procesos inflamatorios y regenerativos, línea de trabajo que seguimos actualmente.

El infarto de miocardio (IM) sigue siendo un importante problema de salud pública. El mecanismo bioquímico de lesión y muerte celular del cardiomiocito tras IM sigue sin resolverse. Mediante el estudio de un modelo animal que sobreexpresa COX-2 constitutivamente en el cardiomiocito hemos obtenido más información sobre los mecanismos que conducen a la alteración de los procesos metabólicos en el infarto.

Summary

Myocardial infarction (MI) remains an important public health problem. The biochemical mechanism of cardiomyocyte cell death and injury after MI remains unresolved. By studying an animal model that overexpresses COX-2 constitutively in the cardiomyocyte we have obtained more information about the mechanisms that lead to the alteration of the metabolic processes in the infarction.

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Dentro del complejo sistema que compone el cuerpo humano, es esencial que exista un equilibrio no sólo entre los órganos sino también entre las células individuales. Una perturbación de este equilibrio conduce a una patología. Para mantener el equilibrio, la naturaleza nos ha proporcionado una serie de sistemas reguladores. Los prostanoídes constituyen uno de estos sistemas. Las prostaglandinas (PG) son un tipo de prostanoide que juegan un papel importante en numerosos procesos biológicos como la agregación plaquetaria, mantenimiento de la mucosa gástrica, reproducción, etc., y también en procesos patológicos como la inflamación, cáncer, aterosclerosis e infarto de miocardio (1).

La ciclooxigenasa (COX) es el enzima que cataliza el paso limitante en la síntesis de prostanoídes. Existen dos isoformas: COX-1, una isoforma con expresión constitutiva; y COX-2, con expresión inducida por múltiples estímulos (óxido nítrico, citoquinas, factores de crecimiento o inflamatorios...).

COX-2 se expresa y se induce por diferentes estímulos en los diversos tejidos y tipos celulares que integran el sistema cardiovascular. COX-2 se expresa en la célula endotelial, músculo liso, placa de ateroma, etc. Quizás, el cardiomiocito es el tipo celular dentro del sistema cardiovascular donde el papel de COX-2 es más controvertido. Diversos trabajos han demostrado que diversos estímulos como IL-1beta, EGF o stress oxidativo, inducen COX-2 en cardiomiocitos neonatales a través de la cascada de señalización de p38 y p42/44 MAPK, protegiendo al cardiomiocito del daño oxidativo (2). Sin embargo, Goren y colaboradores han demostrado que mientras los cardiomiocitos fetales expresan COX-2 después del tratamiento con LPS o citoquinas proinflamatorias, los cardiomiocitos adultos y neonatales no expresan el enzima excepto tras periodos prolongados de cultivo, sugiriendo que la expresión de COX-2 está limitada a aquellas situaciones que conducen a desdiferenciación o remodelación tisular (3).

COX-2 se expresa en el miocardio humano isquémico y en cardiomiopatía dilatada pero se encuentra ausente en el cardiomiocito sano. Con respecto al papel de COX-2 en el infarto de miocardio, el trabajo de Saito y colaboradores demuestra que COX-2 se encuentra incrementada tanto en modelos experimentales de infarto como en humanos y que la inhibición de COX-2 mejora la función y el fallo cardiaco (4). Sin embargo, los trabajos del grupo de Bolli en el modelo de isquemia/reperfusión demuestran que COX-2 junto con NOS-2 median la fase tardía del preconditionamiento, siendo sus metabolitos PGE₂, PGI₂ y NO los que ejercen la acción cardioprotectora (5). Por otro lado, los animales carentes del gen de COX-2 presentan una lesión mayor después del daño por isquemia/repercusión (6).

De esta forma, el papel de la COX-2 en la fisiopatología cardiovascular sigue siendo polémico, con más de 500 artículos en las bases de datos, proponiendo a metabolitos derivados de los COX-2 papeles pro- o anti-protección en diferentes patologías. Además de esto, una cuestión relevante en las patologías cardíacas es el hecho de que la mayoría de ellos están relacionados más con los síntomas que con los eventos moleculares que conducen a tales alteraciones (7).

Con el fin de esclarecer esta controversia nuestro grupo ha desarrollado un modelo de ratón transgénico que sobreexpresa COX-2 constitutivamente en el cardiomiocito. Los animales carecen de un fenotipo aparente pero el modelo de isquemia/reperfusión en corazón aislado indica que los animales transgénicos para COX-2 están protegidos frente a la lesión presentando una recuperación funcional incrementada y una disminución en la necrosis celular. El pretratamiento de los animales con un inhibidor específico de la COX-2 atenúa la cardioprotección, con una correlación entre los niveles de PGE₂ en miocardio y la extensión de la muerte celular (8). Como primer paso hacia el descubrimiento de los mecanismos precisos mediante los cuales la COX-2 induce cardioprotección, hemos llevado a cabo el análisis del proteoma diferencial de cardiomiocitos de animales silvestres frente a transgénicos en condiciones basales. Los principales hallazgos en este estudio indican que el

enzima COX-2 induce alteraciones en la actividad respiratoria mitocondrial. Nuestro estudio muestra que COX-2 en cardiomiocitos (suponemos que los efectores son metabolitos derivados de COX-2) es capaz de aumentar subunidades complejas específicas de la vía OxPhos, mejorando la capacidad respiratoria y la producción de ATP por las mitocondrias. Además, COX-2 podría estar involucrada en cambios metabólicos que recuerden a los logrados después del preconditionamiento, evitando la generación de metabolitos dañinos liberados después de la reoxigenación.

La generación y caracterización de modelos de ratón alterados genéticamente ha facilitado en gran medida la identificación de los mecanismos mediante los cuales el enzima COX-2 contribuye a la fisiología normal y a diversos estados patológicos. La generación de nuevos modelos transgénicos, incluida la generación de modelos que pueden permitir el control temporal y espacial de la expresión génica de COX-2 que ya estamos creando en nuestro grupo usando la revolucionaria metodología CRISPR, será una gran ventaja para profundizar en el papel "equilibrista" de las PGs.

Referencias:

- 1.- http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2016.04.1
- 2.- Frias MA, Rebsamen MC, Gerber-Wicht C, Lang U. *Cardiovasc Res.* 2007 Jan 1;73(1):57-65.
- 3.- Goren N., Cuenca J., Martín-Sanz P. & Boscá L. *Cardiovascular Res.* 64:289-297, 2004.
- 4.- Saito T, Rodger IW, Hu F, Robinson R, Huynh T, Giaid A. *J Mol Cell Cardiol.* 2004 Jul;37(1):71-7.
- 5.- Bolli R. (2007) *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 292: H19-H27.
- 6.- Camitta M.G.W., Scott A., Gabel B.S., Chulada P. et al. (2001) *Circulation* 104:2453-2458.
- 7.- Goh et al; *PNAS* 104:8685-8690; 2007.
- 8.- Inserte J, Molla B, Aguilar R, Través PG, Barba I, Martín-Sanz P, Boscá L, Casado M, Garcia-Dorado D. *J Mol Cell Cardiol.* 2009 46(2):160-8.



Papel de la COX-2



- ✓ Ateroprotección en hembras LDLR KO
- ✓ Precondicionamiento isquémico
- ✓ Inhibición agregación plaquetaria

- Aterosclerosis
- Expresión en IM

Figura: La polémica del enzima COX-2 en la patología cardíaca: ¿ángel o demonio?