



4049-3. ASOCIACIÓN DE LA OSTEOPONTINA CON LA FIBROSIS MIOCÁRDICA Y LA DISFUNCIÓN DIASTÓLICA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA DE ORIGEN HIPERTENSIVO: POSIBLE IMPLICACIÓN DE LA LISIL OXIDASA

Arantxa González Miqueo, Begoña López Salazar, Ramón Querejeta Iraola, Susana Ravassa Albéniz, Javier Beaumont Ezcurra, Cristina Brugnolaro, Mariano Larman Tellechea y Javier Díez Martínez del Área de Ciencias Cardiovasculares, Centro de Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra, Pamplona (Navarra) y División de Cardiología, Hospital Universitario Donostia, San Sebastián (Guipúzcoa).

Resumen

La proteína matricelular osteopontina (OPN) está implicada en el desarrollo de fibrosis miocárdica, aunque no se conocen en profundidad los mecanismos por los que regula este proceso. La fibrosis desempeña un papel en el deterioro de la función diastólica en los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) de origen hipertensivo. Por otra parte, el grado de entrecruzamiento del colágeno, que refleja la rigidez del mismo, está a su vez relacionado con la rigidez del ventrículo izquierdo (VI). Por tanto, el objetivo de este estudio es analizar si la OPN se asocia con el entrecruzamiento del colágeno, y consecuentemente con la rigidez del VI, a través de la regulación de la principal enzima responsable de dicho entrecruzamiento, la lisil oxidasa (LOX), en pacientes con IC. El estudio se realizó en biopsias endomiocárdicas de 21 pacientes con cardiopatía hipertensiva e IC y necropsias de 10 sujetos normotensos. A los pacientes se les realizó un estudio ecocardiográfico y una ventriculografía isotópica. El entrecruzamiento del colágeno se evaluó con técnicas enzimático-colorimétricas. La expresión de OPN y LOX se analizó por inmunocitoquímica y western blot. La actividad de LOX se determinó con un ensayo fluorimétrico. Para los estudios in vitro se emplearon fibroblastos humanos adultos. Mientras que la expresión de OPN y LOX era escasa en los sujetos control, se encontraba muy elevada en el miocardio de los pacientes con IC. Así mismo, el entrecruzamiento del colágeno estaba muy aumentado ($p < 0,001$) en los pacientes con IC. La OPN se asociaba directamente con la LOX ($r = 0,460$, $p < 0,05$), el grado de entrecruzamiento del colágeno ($r = 0,517$, $p < 0,05$), la rigidez del VI ($r = 0,458$, $p < 0,05$) y la presión de enclavamiento pulmonar ($r = 0,558$, $p < 0,01$) en los pacientes con IC. Además, la LOX y el entrecruzamiento del colágeno estaban asociados entre sí ($r = 0,759$, $p < 0,005$), así como con la rigidez del VI ($r = 0,459$, $p < 0,05$ y $r = 0,716$, $p < 0,005$, respectivamente) y la presión de enclavamiento pulmonar ($r = 0,598$, $p < 0,01$ y $r = 0,711$, $p < 0,01$, respectivamente). Los estudios en fibroblastos humanos mostraron que la estimulación con OPN aumentaba ($p < 0,05$) la expresión y la actividad de la LOX. Estos resultados sugieren que la estimulación del eje OPN-LOX podría facilitar el depósito de colágeno rígido (entrecruzado) y la consiguiente alteración de la función diastólica en la IC de origen hipertensivo.