



4000-2. LA FIBULINA-5 INTERVIENE EN LA ADAPTACIÓN DEL ENDOTELIO VASCULAR AL ESTRÉS HIPÓXICO: PAPEL DEL FACTOR HIF-1

Anna Guadall, Ricardo Rodríguez Calvo, Rosa Aledo, Oliver Calvayrac, Mar Orriols, José Martínez González, Cristina Rodríguez, Instituto de Investigación Cardiovascular, CSIC/ICCC del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Resumen

Antecedentes y objetivos: La Fibulina-5 (FBLN5) es una proteína de matriz extracelular que modula la adhesión, motilidad y proliferación de las células endoteliales. Nuestro objetivo fue analizar si la FBLN5 interviene en la respuesta adaptativa de las células endoteliales a la hipoxia.

Métodos: Los estudios se desarrollaron en células endoteliales humanas de vena de cordón umbilical (HUVEC) y de aorta bovina (BAEC). El nivel de expresión se analizó mediante PCR a tiempo real y *Western blot*, y la actividad transcripcional en estudios de transfección transitoria. Se realizaron ensayos de retardo de la movilidad electroforética (EMSA) e inmunoprecipitación de cromatina (ChIP).

Resultados: La hipoxia incrementó el nivel de ARNm de la FBLN5 en las células endoteliales de forma tiempo dependiente. Este efecto fue bloqueado por inhibidores del eje PI3K/Akt/mTOR, mientras que DMOG, que previene la degradación de HIF-1 α , indujo la expresión de FBLN5 de forma similar a la hipoxia. De hecho, el silenciamiento de HIF-1 α previno el aumento de la expresión de FBLN5 observado en condiciones de hipoxia. Además, la hipoxia y la sobreexpresión de HIF1 α aumentaron la actividad transcripcional de la FBLN5. Ensayos con delecciones seriadas del promotor indicaron la implicación de elementos situados en la región proximal y los análisis *in silico* identificaron un posible elemento de respuesta a hipoxia (HRE), cuya mutación previno el aumento de la actividad transcripcional provocada por la hipoxia. Asimismo, estudios de EMSA y ChIP demostraron que la hipoxia aumenta la unión de HIF-1 a esta secuencia.

Conclusiones: HIF-1 es responsable de la inducción por hipoxia de la FBLN5 en las células endoteliales. Nuestros resultados sugieren que la FBLN5 participa en la adaptación del endotelio vascular al estrés hipóxico.