



4029-7. MICROPARTÍCULAS RICAS EN FACTOR TISULAR INDUCEN ANGIOGÉNESIS Y REVASCULARIZACIÓN EN UN TEJIDO ISQUÉMICO

Gemma Arderiu, Esther Peña y Lina Badimón del Instituto Catalán de Ciencias Cardiovasculares (ICCC), IIBSantPau, UAB y CIBERobn, ISCIII, Barcelona.

Resumen

Introducción y objetivos: La terapia angiogénica es una aproximación potencial para el tratamiento de patologías que cursan con isquemia. Sin embargo, los mecanismos que regulan los procesos angiogénicos siguen sin ser elucidados. Se ha demostrado que el factor tisular (FT) induce la formación de nuevos vasos sanguíneos, pero se desconoce si el FT proveniente de micropartículas endoteliales (MPE+FT) induce neovascularización. Es nuestra hipótesis que las MPE+FT inducen angiogénesis mediante mecanismos paracrinos.

Métodos: Hemos utilizado células endoteliales microvasculares humanas (HMEC-1) y células musculares lisas (CML). MPE+FT obtenidas de HMEC-1 que sobreexpresan FT se utilizaron tanto en estudios *in vitro*, *ex vivo* y *in vivo*.

Resultados: La activación de células endoteliales y el cambio de fenotipo, de quiescente a angiogénico, induce significativamente la liberación de MPE+FT ($0,8 \pm 0,3 \text{ ?g/?l}$ vs $6,6 \pm 0,5 \text{ ?g/?l}$; $p < 0,001$). La liberación de MPE+FT muestra tanto un efecto autocrino como paracrino. Las MPE+FT liberadas rápidamente se adhieren a las CML mediante la utilización de la integrina $\alpha 1$ e incrementa la migración de estas células mediante la integrina $\alpha 1$, Rac1 y ERK1/2 independientemente de la activación de PAR2. Además, las MPE+FT inducen angiogénesis en explantes de aorta mediante la señalización inducida por la integrina- $\alpha 1$. Por otro lado, las MPE+FT inducen angiogénesis en un modelo *in vivo*, de implantación subcutánea en ratones atímicos de MPE+FT dentro de una matriz de matrigel. Finalmente, utilizando un modelo de isquemia femoral, observamos como las MPE+FT aumentan el flujo colateral e inducen la formación de nuevos capilares en el músculo aductor no profundado en comparación al control o al inyectado con MPE sin FT. Las MPE+FT incrementan la angiogénesis *in vivo* mediante la integrina $\alpha 1$ y la señalización vía Rac1 y ERK1/2.

Conclusiones: Estos experimentos demuestran que la activación de las células endoteliales induce la liberación de micropartículas ricas en factor tisular capaces de inducir angiogénesis. Estos resultados sugieren que MPE+FT podrían ser una buena herramienta terapéutica para revertir las consecuencias de una oclusión arterial, induciendo neovascularización y por lo tanto reperusión del tejido isquémico.