



4000-6. LA HIPOXIA INDUCE LA EXPRESIÓN DE LA PROSTACICLINA-SINTETASA Y LA LIBERACIÓN DE PROSTACICLINA EN CÉLULAS VASCULARES EXPUESTAS A ESTÍMULOS INFLAMATORIOS

Mercedes Camacho Pérez, Cristina Rodríguez, Anna Guadall, Sonia Alcolea, Mar Orriols, José Escudero, José Martínez González, Luis Vila Navarro, II-B del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona y Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CSIC-ICCC), Barcelona.

Resumen

Antecedentes y objetivos: La hipoxia modula gran cantidad de genes implicados en el metabolismo, supervivencia, crecimiento y motilidad celular, procesos a su vez parcialmente regulados por prostanoideos. El presente trabajo ha pretendido analizar el efecto de la hipoxia en los enzimas implicados en la biosíntesis de prostanoideos en células vasculares.

Métodos: Las células vasculares tratadas o no con IL-1 β se sometieron a condiciones de hipoxia. Se analizó la expresión de los isoenzimas de la ciclooxigenasa (COX), la PGE-sintetasa microsomal-1 (mPGES-1) y PGI-sintetasa (PGIS) en términos de mRNA (PCR a tiempo real) y proteína (inmuno-blotting), y la biosíntesis de prostanoideos por inmuno-ensayo (EIA).

Resultados: Bajo condiciones inflamatorias, la hipoxia aumentó la liberación de PGI $_2$ sin alterar la de PGE $_2$ en células musculares lisas vasculares humanas, incrementando de este modo el cociente PGI $_2$ /PGE $_2$. Coherente-mente, se observó un incremento de la expresión de COX-2 y PGIS y no de la mPGES-1. La inducción de la expresión de PGIS se confirmó también en células endoteliales. Los experimentos de silenciamiento génico mostraron que el efecto de la hipoxia sobre la expresión de PGIS estuvo mediado por HIF-1. La hipoxia incrementó la actividad transcripcional de la PGIS, aunque los estudios de promotor indican que HIF-1 regula este gen de forma indirecta. El efecto de la hipoxia sobre la expresión de la PGIS, se comprobó también en un modelo de hipoxia en ratón, observándose su inducción en los tejidos fuertemente vascularizados con un incremento concomitante en los niveles circulantes de 6-oxo-PGF $_{1\beta}$ (metabolito estable de la PGI $_2$).

Conclusiones: Los resultados indican que la inducción de la expresión de PGIS forma parte de la respuesta adaptativa de las células vasculares al estrés hipóxico, contrarrestando los efectos deletéreos de los estímulos inflamatorios.