



4043-9. EL ACTIVADOR DEL PLASMINÓGENO TIPO UROCINASA INDUCE MIGRACIÓN DE CÉLULAS MUSCULARES LISAS VASCULARES EXPUESTAS A LDL-AGREGADAS A TRAVÉS DEL RECEPTOR LRP-1

Roberta Lugano, Esther Peña, Lina Badimón y Teresa Padró del Instituto Catalán de Ciencias Cardiovasculares (ICCC), IIBSantPau, UAB y CIBERobn, Red Cardiovascular, ISCIII, Barcelona.

Resumen

Introducción y objetivos: La acumulación de lípidos en la pared vascular se asocia a una mayor vulnerabilidad y riesgo de ruptura de lesiones arterioscleróticas avanzadas. El activador del plasminógeno tipo urocinasa (UPA) y su receptor (UPAR) están sobreexpresados en lesiones arterioscleróticas y parecen regular la migración de células musculares lisas vasculares (CML). Las LDL infiltradas en la pared vascular se agregan debido a su unión a proteoglicanos (agLDL) y son internalizadas por las CML a través del LRP-1. Nuestro objetivo ha sido investigar si el sistema-UPA/UPAR, en un proceso mediado por el LRP-1, está involucrado en el efecto de las agLDL sobre la movilidad de CML.

Métodos: Modelo in vitro de regeneración de heridas para estudios de migración de CML humanas expuestas a agLDL (100 µg/mL), en presencia/ausencia de UPA exógeno (exUPA), anticuerpos específicos y RAP ("related associated protein", 50-800 nM). Estudios de localización de LRP-1 mediante microscopía confocal.

Resultados: Las agLDL inhiben la capacidad de migración de CML en un proceso que se revierte en presencia de exUPA. El efecto del UPA en la migración de CML expuestas a agLDL (agLDL-CML) depende de su función como ligando del receptor UPAR (100% inhibición por bloqueo del dominio N-terminal del UPA, $p < 0,05$). El análisis por microscopía confocal muestra una distribución focalizada del receptor LRP-1 en el frente de células en migración. Las agLDL-CML presentan un aumento de LRP-1 a nivel de superficie celular, con una pérdida de señal en su parte frontal, mientras que en presencia de exUPA se restaura el patrón control en estas células. La capacidad de migración de agLDL-CML expuestas a UPA se inhibe de forma dosis-dependiente hasta niveles similares al de agLDL-CML ($p < 0,05$) en presencia de RAP, proteína que compite con UPA/UPAR en la unión al LRP-1. RAP no afecta ni a la migración de agLDL-CML, ni a la de CML en las que se ha bloqueado la función ligando del UPA mediante anticuerpos específicos.

Conclusiones: El sistema UPA/UPAR a través del LRP-1 regula la migración de CML expuestas a niveles aterógenos de lípidos, proceso implicado en la progresión de lesiones arterioscleróticas y en su grado de vulnerabilidad y riesgo de rotura.