



4000-5. LA CCL20 MEDIA LA RESPUESTA INFLAMATORIA INDUCIDA POR LAS LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD EN LAS CÉLULAS MUSCULARES LISAS VASCULARES HUMANAS: PAPEL DE NF-KB

Ricardo Rodríguez Calvo, Oliver Calvayrac, Tanit Arnedo, Anna Guadall, Maurizio Gentile, Judith Alonso, Cristina Rodríguez, José Martínez González, Instituto de Investigación Cardiovascular, CSIC/ICCC del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Resumen

Antecedentes y objetivos: La CCL20 es una quemoquina implicada en la respuesta inmune e inflamatoria. Nuestro objetivo fue analizar si la CCL20 interviene en la respuesta inflamatoria inducida por las lipoproteínas de baja densidad (LDL) en las células musculares lisas vasculares (CMLV) humanas.

Métodos: Se aislaron CMLV de arterias coronarias humanas y LDL de plasma de voluntarios sanos. Los niveles de ARNm se determinaron mediante PCR a tiempo real, y la secreción de CCL20 mediante ELISA. El promotor de la CCL20 se clonó en pGL3 (vector reportero de luciferasa) y su actividad se evaluó en estudios de transfección transitoria. Se realizaron co-transfecciones con un vector de expresión de la subunidad p65. Se realizó mutagénesis dirigida y experimentos de EMSA. La translocación de p65 al núcleo se analizó mediante *western-blot* e inmunocitoquímica.

Resultados: Las LDL incrementaron los niveles de ARNm de CCL20 de manera dosis y tiempo-dependiente, y estimularon la secreción de esta quemoquina. La inducción de la CCL20 por LDL fue prevenida por inhibidores de vías de señalización (toxina pertusis, BAPTA, SB203580 y U0126), y al inhibir la transcripción con DRB. Las LDL aumentaron la actividad del promotor nativo de la CCL20, efecto que no se observó al mutagenizar un potencial elemento de respuesta a NF- κ B presente en dicho promotor. En experimentos de EMSA se observó que las LDL intensificaban la unión de NF- κ B a este elemento. El partenolide (Inhibidor de NF- κ B) previno la translocación de p65 al núcleo, evitó la unión de NF- κ B a su elemento en experimentos de EMSA y bloqueó la inducción de CCL20 por las LDL.

Conclusiones: Las LDL inducen la expresión de CCL20 en CMLV a través de la activación de NF- κ B. La CCL20 puede jugar un papel clave en la respuesta inflamatoria inducida por estas lipoproteínas en la pared vascular.