



4001-5. INTERACCIÓN DE UPA Y LDL EN LA PARED VASCULAR

Teresa Padró, Roberta Lugano, Esther Peña y Lina Badimón del Centro Investigación Cardiovascular (CSIC-ICCC), Barcelona.

Resumen

Antecedentes y Objetivos: Las LDL infiltradas en la pared vascular se agregan debido a su unión a proteoglicanos (LDLag) en la íntima arterial contribuyendo a la progresión de la arteriosclerosis. Las células musculares lisas vasculares (CMLV), internalizan las LDLag que inducen cambios en proteínas citoesqueléticas y en la cinética de migración celular, inhibiendo el remodelado vascular. El sistema uroquinasa (UPA)/receptor-UPA parece tener un efecto clave en el remodelado vascular. Nuestro objetivo ha sido investigar si el UPA con función ligando está involucrado en el efecto inhibitorio de las LDLag en la movilidad de las CMLV.

Métodos: CMLV humanas tratadas con/sin 100 µg/mL LDLag en presencia o ausencia de 2 g/mL UPA humano exógeno (24 h). Modelo in vitro de regeneración de heridas para estudios de migración celular. Estudios de expresión de UPA mediante RT-PCR (mRNA) y western-blot (proteína) y de localización subcelular por microscopía confocal.

Resultados: El UPA exógeno aumenta en > 2 veces ($p < 0,01$) la migración de CMLV tratadas con LDLag, sin afectar la cinética de migración de las CMLV control. El bloqueo específico del UPA endógeno (anticuerpos) o su silenciamiento (siRNA) reducen la migración de CMLV control a niveles similares al de LDLag-CMLV (> 50% reducción en el grupo siRNAUPA vs siRNA-random). Las LDLag no afectan el nivel de mRNA/proteína del UPA en CMLV quiescentes. Sin embargo, por microscopía confocal se demuestra que las LDLag reducen en un 50% el UPA en la parte frontal de las CMLV en migración ($p < 0,05$), sin afectar, sin embargo, a la localización subcelular del UPAR en la misma zona. El grado de colocalización entre UPA y UPAR se reduce de 32% a 23% ($p < 0,05$) en el frente de migración de CMLV tratadas con LDLag. Además, las LDLag reducen > 3 veces el nivel de UPA ($p < 0,05$) y formación de fibras de F-actina durante la adhesión de CMLV. En estudios de restitución, el UPA exógeno promueve la organización de F-actina, incrementa la adhesión de CMLV ($p < 0,05$) y aumenta el nivel de fosforilación de la proteína citoesquelética MRLC ($p < 0,05$), aun en presencia de LDLag.

Conclusiones: El UPA con función ligando regula la migración y organización del citoesqueleto de CMLV, proceso que está alterado por niveles aterógenos de LDLag, situación que ocurre en la pared vascular con infiltración lipídica y en placas ateroscleróticas inestables.