



5024-2. LOS PÉPTIDOS DERIVADOS DE LRP1 COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA EN ATEROESCLEROSIS. ESTUDIOS BIOQUÍMICOS, *IN VITRO* E *IN VIVO*

Aleyda Benítez Amaro¹, Chiara Pallara², Roger Prades², Jose Luis Sanchez Quesada³, David Vilades Medel⁴, Rubén Leta Petracca⁴, Francesc Carreras Costa⁵, Teresa Tarrago², Joan Carles Escola Gil⁶ y Vicenta Llorente Cortes⁷, del ¹Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona IIBB-CSIC, IIB-Sant Pau, Barcelona, ²Iproteos S.L., Barcelona, ³IR-SantPau, Barcelona, ⁴Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, ⁵Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, CIBERCV, ⁶IR-SantPau, CIBERDEM, Barcelona y ⁷Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau-Programa ICCG, IIB-Sant Pau, CIBERCV, Barcelona.

Resumen

Introducción y objetivos: La captación de la LDL agregada, retenida en la intima arterial, por el receptor celular LRP1 favorece la formación de células espumosas a partir de células musculares lisas, proceso clave en la aterosclerosis. El *cluster* II del receptor LRP1, y en particular la región Gly1127-Cys1140 (péptido P3) que abarca la mitad C-terminal del dominio CR9, es fundamental en la interacción del receptor con la LDL agregada. El péptido P3, y una de sus versiones estabilizadas, el retro-enantiómero DP3, inhiben el proceso de agregación de la LDL en un 80-90% en ensayos bioquímicos estandarizados. El objetivo de este trabajo fue estudiar el efecto del péptido DP3 en la formación de células espumosas y en aterosclerosis en un modelo *in vitro* e *in vivo*, respectivamente.

Métodos: El péptido DP3 se sintetizó por Iproteos mediante fase sólida y su pureza e identidad se evaluó mediante HPLC-MS y MALDI-TOF. Se analizó la eficacia del péptido para inhibir la formación de célula espumosa a partir de células musculares lisas de coronaria humana mediante análisis cromatográfico de los lípidos intracelulares y microscopía confocal. El impacto del tratamiento con DP3 *in vivo* se estudió en ratones hembra *knockout* para LDLR a los que se inyectó el péptido (5 mg/kg) de forma subcutánea y diaria durante el periodo de inducción de aterosclerosis por dieta (21 días). Grupo control (vehículo; N = 7); Grupo tratado (DP3, N = 7). Los niveles de lípidos en plasma se analizaron en un autoanalizador. La carga de aterosclerosis en el arco aórtico se evaluó inmunohistoquímicamente como el área de la íntima arterial ocupada por la lesión.

Resultados: Nuestros resultados demostraron que, en presencia de DP3, la LDL no se agregó y no aumentó la acumulación intracelular de colesterol en células musculares lisas de coronaria humana por encima de los niveles fisiológicos. Estos resultados se confirmaron por experimentos de microscopía confocal. La microscopía óptica mostró que el tratamiento con el péptido no alteró la viabilidad de las células. En el modelo murino, DP3 redujo significativamente la carga aterosclerótica inducida por una dieta rica en colesterol sin alterar el perfil lipoproteico en plasma.

Conclusiones: Los péptidos derivados de LRP1 emergen como herramientas potencialmente útiles en el tratamiento de la aterosclerosis, en particular en personas con LDL propensas a la agregación como pacientes obesos y diabéticos.