Rev Esp Cardiol. 2023;76(Supl 1): 692

Revista Española de Cardiología

8. SENESCENCIA ENDOTELIAL. PERFIL PROTEICO DEL PATRÓN SECRETOR ASOCIADO A LA SENESCENCIA COMO HERRAMIENTA ENCAMINADA A LA PREVENCIÓN DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Ignacio Hernández Navarro[1], Rafael Ramírez Carracedo[1], Laura Tesoro Santos[1], Javier Díez Mata[2], Laura Botana Veguillas[1], Nunzio Alcharani de Simone[1], Beatriz Jiménez Guirado[2], Claudia González Cucharero[2], Marta Saura Redondo[3], Rafael Moreno Gómez-Toledano[3], José Luis Zamorano Gómez[4] y Carlos Zaragoza Sánchez[1]

[1]Unidad Mixta de Investigación Cardiovascular UFV/HRyC. Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España,[2]Unidad Mixta de Investigación Cardiovascular UFV/HRyC. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España,[3]Biología de sistemas. Unidad de fisiología. Universidad de Alcalá de Henares, Alcalá de Henares (Madrid), España y[4]Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Resumen

Introducción y objetivos: La disfunción endotelial (DE) es origen de cualquier enfermedad cardiovascular (ECV), donde la senescencia endotelial (SE) que surge, promotora del envejecimiento, genera a su vez DE. La SE induce un patrón secretor asociado a la senescencia (SASP), incluyendo la secreción de vesículas extracelulares (VEs). Entender los factores desencadenados tras la SE e identificar plenamente el contenido secretor puede ser clave para prevenir la DE.

Métodos: Hemos evaluado la senescencia mediante la tinción con beta-galactosidasa en endotelio humano de aorta (HAEC) y coronario (CAEC), en función del pase celular (envejecimiento), y analizando una batería de marcadores moleculares de estrés oxidativo y nitrosativo, así como el efecto de sobre la senescencia inducida por las VEs de ratones KO ApoE, aisladas de animales jóvenes (8 semanas) o añosos (24 semanas), de forma previa a la administración de dieta grasa, y a las 2, 4, y 8 semanas posteriores.

Resultados: La SE, fue acompañada del descenso de eNOS (óxido nítrico sintasa endotelial), ILK (quinasa ligada a integrina), y Hsp90, junto con un incremento del ratio BH2/BH4, que en conjunto explica el desacoplamiento en la producción de NO, en favor de la producción de ROS y peroxinitrito, situación propicia para un entorno inflamatorio, constatado por el incremento en los niveles de ciclofilina A (CypA), marcador de inflamación vascular y su receptor EMMPRIN (inductor de las metaloproteasas de matriz extracelular), desencadenante de la destrucción de la matriz. Por otra parte, el SASP específicamente de ratones ateroescleróticos añosos indujo la senescencia de los dos endotelios jóvenes, presentando un perfil de marcadores semejante al de la SE inducida por el pase. El abordaje proteómico del contenido de las VEs, indicó un incremento significativo en VEs de ratones añosos de contenido relacionado con proteínas de adhesión, proteasas de matriz extracelular y proteínas de envejecimiento. Del total de proteínas presentes en las vesículas, detectamos CAP21, inductora de PCSK9 y, por tanto, una futura diana terapéutica en la prevención de la SE.

Conclusiones: La DE se incrementa con la SE tanto cronológica como inducida en respuesta al patrón secretor estimulado tras la ocurrencia de enfermedades incluida la ateroesclerosis. La selección de proteínas específicas de las VEs será clave para la selección de nuevas dianas terapéuticas en la prevención de la DE.