



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA CLÍNICA E INMUNOLOGÍA

**Participación del Receptor de Apolipoproteína A-I Libre,
Ecto- F₁- ATPasa, en la Regulación de la Síntesis de Óxido
Nítrico en Células Endoteliales Humanas**

MARCELO EDUARDO LEÓN MUÑOZ
PROGRAMA MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA E INMUNOLOGÍA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN

PATROCINANTE Y GUÍA DE TESIS: DRA. CLAUDIA RADOJKOVIC NAVARRO
CO-TUTOR: DR. CLAUDIO AGUAYO TAPIA

Concepción, Enero de 2014

RESUMEN

La disfunción endotelial, condición en la cual el endotelio presenta una menor capacidad para desarrollar sus funciones biológicas, está involucrada en distintas patologías cardiovasculares, siendo un marcador precoz para su detección, seguimiento y pronóstico. La disfunción endotelial es prevenida y contrarrestada por las lipoproteínas de alta densidad (HDL), las cuales ejercen efectos anti-inflamatorios, antioxidantes, anti-trombóticos y vasodilatadores sobre el endotelio vascular.

Se sabe que las HDL aumentan la síntesis de óxido nítrico (NO), principal molécula dilatadora generada por el endotelio. Este efecto es debido a interacciones entre la proteína mayoritaria de las HDL, la apolipoproteína A-I (apoA-I), y receptores específicos, lo cual genera un aumento de la actividad y de la expresión de la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS). Referente a apoA-I libre (no asociada a HDL), es controversial su efecto en la síntesis de NO y no existe información acerca de los receptores que median esta acción.

Ecto-F₁-ATPasa es un receptor de alta afinidad para apoA-I libre y ha sido relacionado con funciones protectoras sobre el endotelio vascular. Sin embargo, no se ha determinado su participación en la producción de NO generada por apoA-I libre en células endoteliales. Esta tesis tuvo por objetivo establecer la participación de ecto-F₁-ATPasa en los cambios generados por apoA-I libre en la función y expresión de la eNOS en células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC).

La actividad de la eNOS aumentó significativamente por efecto de apoA-I libre a los 30 minutos de incubación (72%), acción que fue disminuida por inhibidores específicos de ecto-F₁-ATPasa y SR-BI (69% y 90% de inhibición respectivamente), mientras un inhibidor de *ATP-binding cassette transporter A1* (ABCA1) no modificó estos resultados. El aumento de la actividad de la eNOS por apoA-I libre no se correlacionó con una mayor biodisponibilidad de NO ni con cambios en la abundancia del ARNm o de la proteína de la eNOS.

Estos resultados constituyen la primera evidencia experimental que relaciona el receptor ecto-F₁-ATPasa con la síntesis de NO en células endoteliales humanas, contribuyendo a ampliar el conocimiento de los efectos de apoA-I libre sobre la función endotelial, con el fin de proponer nuevas vías de regulación de la síntesis de NO. Estos antecedentes pudieran ayudar a mejorar la comprensión y el manejo de la respuesta vasodilatadora en enfermedades de alta prevalencia, como son la hipertensión arterial y la aterosclerosis.