



Universidad de Concepción
Facultad de Farmacia
Departamento de Bioquímica Clínica e Inmunología

Participación de la ATP Sintasa de Superficie en el Aumento de la Funcionalidad de las Células Progenitoras Endoteliales Humanas Tempranas Generado por la Apolipoproteína A-I

Tesis para optar al grado de Magíster en Bioquímica Clínica e
Inmunología

Valentina González Pecchi

Profesor guía: Dra. Claudia Radojkovic Navarro

Abril 2014

RESUMEN

Las células progenitoras endoteliales humanas (hEPC) son un tipo de células madre que, frente a estímulos angiogénicos, se movilizan desde médula ósea hacia la circulación sanguínea para ser reclutadas en endotelios dañados, donde se diferencian a células endoteliales maduras, participando en los procesos de neovascularización y reendotelización. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) incrementan los niveles circulantes de las hEPC y su funcionalidad, a través de interacciones entre su proteína mayoritaria, la apolipoproteína A-I (apoA-I), y receptores en la superficie de las hEPC. Sin embargo, poco se sabe del efecto de la apoA-I en su forma libre de lípidos (no asociada a HDL) en estos eventos y de los receptores que participan en ellos.

En células endoteliales maduras se ha descrito que la ATP sintasa es un receptor de alta afinidad para apoA-I libre, el cual es responsable del 70% de unión de esta proteína a la superficie celular. Esta interacción desencadena eventos celulares que determinan una mayor funcionalidad de las células endoteliales.

Sobre la base de estos antecedentes, esta tesis tuvo como objetivo determinar el efecto de apoA-I libre sobre parámetros de funcionalidad de hEPC tempranas y la participación del receptor ATP sintasa de superficie en dichos efectos. ApoA-I 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ incrementa la proliferación de las hEPC (12,2%, $p < 0,001$) y la angiogénesis *in vitro* (21,7%, 31% y 31,8% de incremento en el área ($p < 0,05$), el número de puntos de ramificación ($p < 0,01$) y la longitud ($p < 0,05$), respectivamente, de las estructuras tipo capilares formadas), sin afectar el estado de diferenciación de las hEPC. Las hEPC tempranas expresan la ATP sintasa en la superficie celular, donde colocaliza con los marcadores KDR y CD34. La inhibición de la ATP sintasa con IF₁ u oligomicina revierte los efectos generados por apoA-I libre en la funcionalidad de las hEPC tempranas, mientras la inhibición del receptor de HDL, SR-BI, los inhibe parcialmente.

Estos resultados constituyen la primera evidencia que apoA-I libre ejerce efectos positivos en la funcionalidad de hEPC tempranas a través de la ATP sintasa de superficie, aportando a la comprensión de la biología de estas células. Este conocimiento pudiera ser de utilidad para futuras investigaciones que busquen nuevas terapias para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, entre otras.