



**UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD DE FARMACIA
PROGRAMA DE MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA E INMUNOLOGÍA**

**Efecto de adenosina sobre la movilización y angiogénesis *in vitro*
de células progenitoras endoteliales humanas**

**PROFESOR GUÍA: DR. CLAUDIO AGUAYO
DPTO. DE BIOQUÍMICA CLÍNICA E INMUNOLOGÍA
FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN**

**TESIS PARA SER PRESENTADA A LA DIRECCIÓN DE POSTGRADO
DE LA UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN**

**PAULINA CAROLA TÁLITHA FERNÁNDEZ GARCÉS
CONCEPCIÓN –CHILE**

2011

RESUMEN:

El nucleósido adenosina, cumple un rol protector en procesos de isquemia, ya que participa activamente en angiogénesis y vasculogénesis. Estos fenómenos ocurren en el microambiente de los tejidos de acuerdo a las necesidades metabólicas locales. El efecto de adenosina, depende de la activación de una serie de receptores de membrana asociados a proteína G. A la fecha se han reportado cuatro tipos de receptores de adenosina, denominados A₁, A_{2A}, A_{2B} y A₃. Estos receptores tienen la propiedad de estimular o inhibir la adenilciclase con el concomitante aumento o disminución del AMP cíclico intracelular. Adenosina, también está involucrada en otros procesos como la modulación del sistema inmune, vasodilatación, regulación del flujo sanguíneo y la oxigenación de los tejidos.

En condiciones de hipoxia e isquemia, no sólo la liberación de adenosina y la activación de sus receptores son importantes en modular la respuesta isquémica, sino también que el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) el cual induce proliferación y migración de células endoteliales maduras y Células Progenitoras Endoteliales (EPCs).

Las EPCs son un tipo de células madres adultas, localizada en la médula ósea y en sangre periférica y tienen la capacidad de diferenciarse en endotelio adquiriendo sus marcadores de superficie característicos. Las EPCs han sido involucradas en procesos de angiogénesis y proliferación celular mediados por la activación del receptor 2 para el VEGF, promoviendo la movilización tanto de las células endoteliales maduras como de EPC desde médula ósea o sangre periférica hacia el sitio de la lesión. Sin embargo, no existe evidencias que relacionen EPC y adenosina en los procesos de movilización y angiogénesis, por lo tanto el objetivo de esta tesis fue: “Caracterizar la diferenciación, movilización y angiogénesis de las células Progenitoras Endoteliales en cultivo frente a adenosina”.

Nuestros resultados demostraron que las células progenitoras endoteliales a tres días de cultivo (hEPC-3d) expresan marcadores de superficie característicos de una célula inmadura con fenotipo endotelial, además expresan tres de los cuatro receptores de adenosina (A_{2A}, A_{2B} y A₃). Adenosina y NECA (agonista no selectivo de los receptores de adenosina) aumentan la movilización de las hEPC-3d, fenómeno bloqueado con ZM241385 y parcialmente bloqueado con MRS1523, por lo tanto, el principal receptor involucrado en la movilización corresponde-

ría al receptor A_{2A} ($EC_{50} \approx 0,4$ nM). Adenosina no induce cambios en la proliferación y diferenciación de las hEPC-3d, sin embargo, sí estimula la adhesión de hEPC-3 en comparación con el control.

Finalmente, las hEPC-3d no forman estructuras tipo capilares, sin embargo, estas células se incorporan a estructuras tubulares formadas por la línea celular de endotelio ECV-304, dando lugar a la formación de una estructura tubular de mayor diámetro en comparación con el control. Adenosina potencia el efecto de las hEPC-3d sobre esta formación capilar de las ECV-304.

Nuestros resultados representan las primeras evidencias que demuestran que las células progenitoras endoteliales expresan receptores de adenosina (A_{2A} , A_{2B} , A_3) y además sugieren que este nucleósido está involucrado en los fenómenos de movilización y adhesión de estas células, favoreciendo procesos de angiogénesis y/o vasculogénesis. Estos resultados permiten sugerir que la interacción entre adenosina y los receptores presentes en las hEPC-3d representan un paso fundamental en los fenómenos de reparación fisiológica frente a fenómenos de isquemia o hipoxia.

