

## EXPRESIÓN Y REGULACIÓN DE LOS RECEPTORES ACTIVADOS POR PROTEASAS (PARS) EN MONOCITOS DE PACIENTES CON SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO PRIMARIO

P. Buendía<sup>1</sup>, M.J. Cuadrado<sup>2</sup>, M.A. Aguirre<sup>1</sup>, N. Barbarroja<sup>1</sup>, L.A. Torres<sup>1</sup>, A. Torres<sup>1</sup>, F. Velasco<sup>1</sup> y Ch. López-Pedrerá<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Investigación, Servicio de Reumatología y Hematología, Hospital Reina Sofía, Córdoba (España). <sup>2</sup> Lupus Research Unit, St. Thomas Hospital, Londres (Reino Unido).

**Introducción:** El Síndrome Antifosfolípido (SAF) se caracteriza por la asociación de trombosis arteriales y/o venosas y/o una historia obstétrica con pérdidas fetales o prematuridad y pre-eclampsia en presencia de anticuerpos antifosfolípido. Diversos estudios han constatado la existencia de una elevada expresión de Factor Tisular (TF) en monocitos de pacientes SAF, lo que podría contribuir al desarrollo de la actividad protrombótica observada en estos pacientes. Dependiendo del tipo celular y la situación fisiopatológica, el TF junto a su ligando, el FVIIa, puede inducir la activación de diversas proteasas (i.e. Factor X y/o trombina), las cuales ejercen su efecto a través de su unión a los receptores activados por proteasas (PAR-1 y PAR-2 principalmente). Los PARs median respuestas críticas para la hemostasia y la trombosis. No obstante se desconocen las proteasas y los PARs implicados en los mecanismos protrombóticos asociados al SAF 1º. Las estatinas poseen efectos beneficiosos sobre numerosas enfermedades cardiovasculares y autoinmunes, aunque los mecanismos moleculares que dan lugar a su efecto anti-trombótico son desconocidos.

**Objetivos:** Analizar la expresión de los PARs en monocitos SAF y evaluar los efectos de la fluvastatina sobre dicha expresión, así como su posible asociación con la inhibición de la generación de trombina y la expresión de TF.

**Pacientes y métodos:** Se incluyeron en el estudio 10 pacientes con SAF 1º e historia previa de trombosis, que recibieron Fluvastatina (20mg/día) durante un mes. Se recogieron muestras de sangre periférica de forma previa y tras uno y tres meses desde el inicio del tratamiento. Los monocitos se purificaron mediante depleción magnética de células no monocíticas. La expresión génica y proteica de los PARs y el TF se analizó mediante RT-PCR cuantitativa en tiempo real, Western blot y citometría de flujo.

**Resultados:** El análisis de la expresión génica de los PARs reveló que el PAR-1 fue el miembro más abundante de esta familia de receptores en monocitos SAF. Los niveles de expresión de PAR-2 se hallaron también significativamente incrementados en relación al grupo control. La expresión de PAR-3 no se modificó. No se detectó expresión de PAR-4. El tratamiento con Fluvastatina promovió una reducción significativa en la expresión de los PARs 1 y 2. Es más, los niveles de expresión de PAR-2 mostraron un comportamiento paralelo a la expresión de TF, manteniéndose reducidos hasta 3 meses tras el inicio del tratamiento.

**Conclusión:** Estos resultados demuestran por primera vez la existencia de una expresión incrementada de los PARs en monocitos SAF. Asimismo, nuestros datos indican que los efectos anti-trombóticos de las estatinas parecen interconectar de forma directa la inhibición de la expresión de TF y la de los receptores activados por proteasas. Por tanto, la inhibición de los PARs podría resultar de interés como posible diana terapéutica.

*Financiado por FIS (03/1033).*