

MECANISMOS INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN LA UREMIA: INFLAMASOMA NALP3 Y CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN GÉNICA

P. Molina¹, C. Caballo¹, B. Fusté², M. Vera³, A. Cases³, G. Escolar¹, M. Díaz-Ricart¹

¹Hemoterapia-Hemostasia. CDB. Hospital Clínic. IDIBAPS. Barcelona. ²Unidad de Genómica.

³Parc Científic. UB. Barcelona. ³Departamento de Nefrología. Hospital Clínic. Barcelona

Fundamentos: Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) presentan una aceleración de la aterosclerosis, precedida por el desarrollo de disfunción endotelial, caracterizada previamente y relacionada con la activación del factor de transcripción NF kappa B.

Objetivo: Considerando que el medio urémico constituye un estímulo tóxico ("damage associated molecular pattern", DAMP), estudiamos los mecanismos moleculares que desde la recepción del mismo conducen al desarrollo de disfunción endotelial en la IRC. Así mismo, evaluamos la contribución del medio urémico y las terapias sustitutivas.

Métodos y pacientes: Incluimos tres grupos de pacientes con IRC: a) bajo tratamiento conservador (PreD) (n=11), b) tras al menos un mes en hemodiálisis (HD) (n=12) y c) en tratamiento con diálisis peritoneal (DP) (n=8). Evaluamos la activación de diferentes componentes del inflamasoma NALP3 (TXNIP, NALP3 y caspasa-1) en células endoteliales (HUVEC) en cultivo, expuestas al suero de los pacientes y de un grupo control, mediante técnicas de transferencia proteica. Utilizando el mismo diseño experimental, la expresión de 84 genes relacionados con aterosclerosis fue evaluada mediante RT-PCR.

Resultados: Observamos la expresión de las proteínas TXNIP, NALP3 y procaspasa-1 en HUVEC. La exposición a los sueros de pacientes de los tres grupos en estudio aumentó la expresión de la proteína TXNIP, promoviendo la activación de la enzima caspasa-1, especialmente en DP y HD. No detectamos IL1beta ni el plasma ni en los sobrenadantes de cultivo. Los estudios de expresión génica en células expuestas al medio urémico de individuos en preD, HD y DP indican una mayor expresión de genes relacionados con aterosclerosis, oxidación y proliferación, respectivamente.

Conclusiones: Las células endoteliales expresan los diferentes componentes del inflamasoma NALP3. La exposición al componente tóxico humoral presente en la uremia induce la activación de este inflamasoma, involucrado en la respuesta celular frente a DAMPs. El medio urémico induce una mayor expresión de genes relacionados con distintos procesos asociados al desarrollo de aterosclerosis.

Ayudas: SAF2009-10365, FIS (CP04-00112, PS09/00664), Red HERACLES RD06/0009.