

La senescencia replicativa con daño endotelial es modulada por el factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α) de forma independiente de la regulación por el microRNA-126.

Andrea Figuer^{1, a}, Patricia Tato¹, Matilde Alique¹, Julia Carracedo², Guillermo Bodega³, Rafael Ramírez¹

1. Departamento Biología de Sistemas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud (IRYCIS), Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, Madrid. 2. Departamento de Genética, Fisiología y Microbiología, Universidad Complutense/Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid. 3. Departamento de Biomedicina y Biotecnología, Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, 28805 Madrid.

a. andrea.figuer25@gmail.com; andrea.figuer@salud.madrid.org

VI Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2021.

29 de marzo a 30 de abril, 2021. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

Palabras clave: endothelial cells; HIF-1 α ; microRNA-126; microvesicles; senescence

Resumen

Introducción y objetivos: El daño endotelial contribuye a la aparición de ciertas patologías renales y cardiovasculares, y además se asocia con un envejecimiento prematuro en pacientes con enfermedad renal crónica. La senescencia endotelial está ligada al daño endotelial; y por consiguiente, con enfermedades renales y cardiovasculares asociadas a la edad. En este tipo de patologías se ha descrito la alteración en la expresión de diferentes microRNAs, que juegan un papel muy importante en el desarrollo de la enfermedad, ya que con ello se altera la expresión de distintas proteínas. El propósito de este estudio es describir el efecto que tiene el factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α) y el microRNA-126 (miR-126) en la senescencia replicativa asociada a daño endotelial.

Materiales y métodos: Se realizaron cultivos seriados de células endoteliales HUVEC (Human Umbilical Endothelial Cells) hasta alcanzar un estado senescente (modelo de senescencia replicativa). Se analizó la actividad de la enzima asociada a senescencia β -galactosidasa para comprobar la validez del modelo. También, se realizaron ensayos funcionales para comprobar la funcionalidad de las células endoteliales como el cierre de heridas y la capacidad de formación de tubos endoteliales. Además, se evaluó mediante PCR en tiempo real y western blot la expresión de HIF-1 α , y se midieron los niveles de miR-126 mediante PCR en tiempo real del microRNA maduro.

Resultados: Las células endoteliales senescentes son deficientes funcionalmente, ya que se observa una reducida capacidad de formación de tubos y una menor capacidad de cierre de heridas. Además, la proteína HIF-1 α está menos expresada en las células endoteliales senescentes y en consecuencia, en menores niveles en las microvesículas procedentes de estas células endoteliales. La menor presencia de HIF-1 α se debe a la menor expresión de su ARNm. Esta regulación negativa de HIF-1 α es consecuencia de la menor expresión de Hsp90. Paralelamente, los niveles de miRNA-126 están reducidos en las células endoteliales senescentes y sus microvesículas. Por último, se estudió la relación entre HIF-1 α y el miRNA-126, se demostró que las células jóvenes tratadas con un inhibidor de HIF-1 α presentaban una capacidad reducida de formación de tubos y de cierre de heridas, mientras que los niveles de miR-126 permanecían sin cambios.

Conclusiones: Los resultados demuestran que la expresión de HIF-1 α y el miRNA-126 juegan un papel esencial en el mantenimiento de la homeostasis de las células endoteliales, aunque sus funciones protectoras y de reparación son independientes. Este hecho sugiere que pueden ser dianas terapéuticas potenciales para el tratamiento de enfermedades asociadas con el envejecimiento que aparecen debido a la enfermedad renal crónica.

Cita: Figuer, Andrea; Tato, Patricia; Alique, Matilde; Carracedo, Julia; Bodega, Guillermo; Ramírez, Rafael (2021) La senescencia replicativa con daño endotelial es modulada por el factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α) de forma independiente de la regulación por el microRNA-126. Actas del VI Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2021. 29 de marzo a 30 de abril, 2021. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *dianas* 10 (1): e202103b02. ISSN 1886-8746 (electronic) journal.dianas.e202103b02 <http://www3.uah.es/dianas?e202103b02>. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © Figuer A, Tato P, Alique M, Carracedo J, Bodega G, Ramírez R. Algunos derechos reservados. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>