

REVISTA ARGENTINA DE
**ENDOCRINOLOGÍA
Y METABOLISMO**

2014

X CONGRESO FASEN

8 al 10 de octubre de 2014

Programa científico, Conferencias,
Simposios, Encuentros con el experto,
Highlights of endo, Comunicaciones orales,
Casos clínicos

VOLUMEN

51

NÚMERO

SUPLEMENTARIO

ISSN 0326-4610/ BUENOS AIRES
Indizado en CHEMICAL ABSTRACTS,
EMBASE/ EXCERPTA MEDICA,
LILACS, LATINDEX, SIIC DATA BASES
y SciELO ARGENTINA

 **SAEM** SOCIEDAD
ARGENTINA DE
ENDOCRINOLOGÍA
Y METABOLISMO

FASEN
FEDERACIÓN ARGENTINA
DE SOCIEDADES DE ENDOCRINOLOGÍA

ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA (MPA), ANGIOGÉNESIS Y CALCIFICACIÓN VASCULAR**30***Cutini, PH; Massheimer, VL.*Instituto de Investigaciones Biológicas y Biomédicas del Sur (INIBIOSUR), Dpto. de Biología, Bioquímica y Farmacia.
Universidad Nacional del Sur-CONICET. Bahía Blanca, Argentina

Si bien la terapia de sustitución hormonal con estrógenos combinada con progestinas sintéticas surgió como alternativa de elección para la prevención de patologías prevalentes en la postmenopausia, existe controversia sobre el riesgo/beneficio a nivel cardiovascular. La angiogénesis es el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura pre-existente, siendo el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) uno de los principales reguladores de la vasculogénesis. Este evento proliferativo es frecuente en la aterosclerosis, patología crónica inflamatoria en la que los microvasos generados en las placas constituyen una alternativa de supervivencia de las células involucradas en la lesión pero también estarían asociadas a la inestabilidad de la misma. El estadio final del proceso ateromatoso es la calcificación vascular (CaV), en el cual se produce un deterioro completo de la arquitectura vascular debido a la transdiferenciación de células musculares lisas vasculares (CMLV) a linaje osteogénico y la mineralización del entorno extracelular.

El objetivo del trabajo fue investigar la acción MPA sobre los siguientes eventos implicados en el proceso ateromatoso: a) angiogénesis, a través del estudio de proliferación y síntesis de VEGF en células endoteliales (CE)); b) cambios metabólicos y fenotípicos de CMLV en un entorno pro-calcificante.

Como sistema experimental empleamos CEs y CMLV obtenidas por cultivo primario de explantes a partir de anillos de aorta de ratas Wistar. Para estudiar el efecto de MPA sobre la producción de VEGF empleamos un inmunoensayo (ELISA). Teniendo en cuenta que la expresión de VEGF es inducida en condiciones de hipoxia, utilizamos CoCl_2 (inductor del factor inducible por hipoxia HIF-1) como control positivo de la síntesis de VEGF. Efectivamente el CoCl_2 (24 hs) estimuló significativamente la producción de VEGF (125.2 ± 8.7 vs 158.7 ± 12.6 pg VEGF/mg prot; control vs CoCl_2 150 μM respectivamente, $p < 0.05$). En cambio, el tratamiento con MPA (24 hs) no afectó la síntesis del pro-angiogénico (128.3 ± 8.5 vs 124.4 ± 8.9 pg VEGF/mg prot; control vs MPA 10 nM respectivamente). Similares resultados se observaron luego de 48 hs de tratamiento con la progestina. La angiogénesis requiere de la migración y proliferación de CE diferenciadas. Para evaluar el efecto del progestágeno sobre la proliferación celular, utilizamos el ensayo colorimétrico que utiliza como reactivo la sal de tetrazolio MTT. El MPA no modificó (1 nM) o exhibió un ligero efecto inhibitorio (MPA 10 y 100 nM) del crecimiento celular luego de 24 y 48 hs de tratamiento (24 hs: 9 y 21 %; 48 hs: 21 y 30% de inhibición con respecto al control, $p < 0.02$). Para estudiar el rol de MPA en la CaV, las CMLV se cultivaron en un medio pro-calcificante (21 días en presencia de CaCl_2 4 mM y β -glicerolfosfato 10 mM) para inducir diferenciación osteoblástica (CMLV-OB). Se midió la formación de nódulos de calcificación y la actividad de fosfatasa alcalina (FAL) (marcador de diferenciación osteoblástica). El tratamiento prolongado de las CMLV-OB con MPA evidenció una significativa reducción en la actividad de FAL con respecto a CMLV-OB control (6.50 ± 0.19 ; 5.36 ± 0.32 ; 5.14 ± 0.15 ; $4.91 \pm 0.17 \times 10^{-3}$ UI, control; MPA 1; 10; 100 nM respectivamente; $p < 0.001$). El análisis morfológico por microscopía óptica (tinción con Alizarina) demostró que el tratamiento con MPA redujo la formación de nódulos de calcificación.

Siendo la aterosclerosis una de las causas frecuentes de enfermedades cardiovasculares, los resultados obtenidos sugieren que, bajo las condiciones ensayadas, MPA no modifica significativamente los procesos involucrados en la angiogénesis, y reduce la transformación osteogénica de las CMLV.