

GENES RELACIONADOS A PROCESOS INFLAMATORIOS EN MACRÓFAGOS HUMANOS THP1

Autores: Ledda A; Grasa MM; Mansilla L; Toledo JD; Garda H; Tarraga W; Esteve Rafols M; González MC.;

Introducción

La aterosclerosis es una patología con un estado inflamatorio subyacente que repercute en la progresión de la enfermedad. Están implicadas gran número de citoquinas proinflamatorias a lo largo de su desarrollo. La formación de la placa aterosclerótica se inicia con el reclutamiento de monocitos circulantes en zonas con deposición lipídica o daño físico que se diferencian a macrófagos y adquieren un fenotipo inflamatorio (M1). Los glucocorticoides son antiinflamatorios actuando en la resolución de la inflamación mediante la activación de macrófagos por la vía alternativa M2c antiinflamatorios, entre otras acciones.

Objetivos

El objetivo fue estudiar la expresión de genes implicados en el proceso inflamatorio y en el metabolismo de glucocorticoides en macrófagos expuestos a LDL oxidadas (LDL-Ox). Fracciones de LDL fueron aisladas a partir de plasma humano y luego peroxidadas in vitro con Cu⁺⁺.

Materiales y Métodos

Se emplearon macrófagos humanos THP1 en su estado de monocitos y en su estado alternativo como macrófagos (activados con ésteres de forbol), los cuales fueron incubados a distintos tiempos con LDL-Ox (4, 8, 12 y 24 hs). Se analizó la expresión de genes involucrados en el proceso inflamatorio (TNF α , FAT/CD36) y antiinflamatorio (11 β HSD1, MMR). El nivel de expresión del mRNA de dichos genes fue medido por RT-PCR. En THP1-monocitos, FAT/CD36 y ACAT1, los cuales son indicadores de la incorporación de las LDL-Ox y de la esterificación de ácidos grasos para la formación de "foam cells", incrementaron a partir de las 8 hs de tratamiento con LDL-Ox. Sin embargo, THP1-macrófagos necesitaron más tiempo de incubación con las LDL-Ox (24 hs) para mostrar el incremento. También, el marcador pro-inflamatorio TNF α aumentó a tiempos cortos de incubación en THP1-monocitos y a tiempos largos en THP1-macrófagos. La expresión de 11 β HSD1 indica la reducción de cortisona a cortisol (forma activa del glucocorticoide). En THP1-monocitos, el efecto de las LDL-Ox promueve un incremento significativo de la expresión de 11 β HSD1 en todos los tiempos testeados; sin embargo, en THP1-macrófagos el incremento fue solo a cortos tiempos de incubación.

Resultados

El aumento de la expresión del gen F4/80 (marcador de macrófagos) y la disminución de MMR (marcador de macrófagos antiinflamatorios) sugiere que a tiempos prolongados de exposición con LDL-Ox se promueve la proliferación de macrófagos pro-inflamatorios.

Conclusión

En conclusión, los monocitos muestran una respuesta pro-inflamatoria más rápida que el tipo macrófago.

Fecha de Recibido: 01-12-13

Fecha de Publicación: 20-12-13