



**UNIVERSIDAD DE CONCEPCION
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO EN BIOQUÍMICA CLÍNICA E INMUNOLOGÍA**

Efecto de la Producción Autocrina de Eritropoyetina en la Funcionalidad de Células Progenitoras Endoteliales Humanas

SARA GABRIELA VALDÉS HUERTA

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGÍSTER EN BIOQUÍMICA CLÍNICA E
INMUNOLOGÍA**

Profesor Guía : Dra. Claudia Radojkovic Navarro

Profesor co-Guía : Dr. Jorge Roberto Toledo Alonso

Concepción, Mayo 2015

RESUMEN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte a nivel mundial, y una importante fuente de morbilidad y discapacidad. A pesar de los tratamientos para combatir ECV, su prevalencia sigue en aumento. Por ello, surge la necesidad de buscar nuevos blancos terapéuticos que mejoren las actuales estrategias de manejo de estos pacientes.

En este contexto, cobran relevancia los mecanismos de reparación endógena que posee el organismo, entre ellos, las células progenitoras endoteliales humanas (hEPC). Estas células, derivadas principalmente de precursores de la médula ósea, forman parte del *pool* de células mononucleares de sangre periférica, y pueden diferenciarse a células endoteliales maduras, participando de los procesos de reendotelización, neovascularización y restauración de la integridad de la función endotelial.

En pacientes con ECV, las hEPC se encuentran disminuidas en número y función, lo cual limita su capacidad para reparar injurias vasculares. Por ello, surge la oportunidad de conferir a las hEPC nuevas características o exacerbar alguna de sus funciones, con el propósito de hacerlas más resistentes. Esto se puede lograr a través de la terapia génica, utilizando vectores virales.

La eritropoyetina, además de su rol central en la regulación de la eritropoyesis, ejerce efectos positivos en el número y en parámetros de funcionalidad de hEPC. Sin embargo, su administración sistémica puede generar efectos secundarios no deseados en los pacientes.

El objetivo de este trabajo fue generar hEPC secretoras de eritropoyetina humana, mediante el uso de vectores virales, para su posible uso en terapia celular. Los resultados mostraron que hEPC tempranas pueden ser transducidas con adenovirus, sin afectar la proliferación, la apoptosis ni el grado de diferenciación de estas células. Las hEPC tempranas productoras de eritropoyetina producen un aumento significativo en la formación de vasos sanguíneos en dos modelos de angiogénesis: *in vivo*, en membranas corioalantoideas de huevos fecundados, y *ex vivo* en aortas de ratón.

Estos resultados aportan nuevos conocimientos sobre la fisiología y la funcionalidad de las hEPC, entregando nuevas herramientas para futuras terapias complementarias en el tratamiento de las ECV.