



P-002 - PAPEL DE LAS PROTEÍNAS ERM (EZRINA, RADIXINA Y MOESINA) EN EL AUMENTO DE LA PERMEABILIDAD VASCULAR QUE OCURRE EN ETAPAS PRECOCES DE RETINOPATÍA DIABÉTICA

O. Simó-Servat^a, P. Bogdanov^b, M. García-Ramírez^b, J. Sampedro^b, H. Ramos^b, C. Hernández^a y R. Simó^a

^aHospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona. ^bVall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona.

Resumen

Introducción y objetivos: Las proteínas ERM (ezrina, radixina, moesina) son altamente homólogas en su estructura primaria y funcionan como proteínas de enlace entre la membrana plasmática y el citoesqueleto. Recientemente se ha observado que ejercen un papel importante en el aumento de la permeabilidad endotelial mediada por TNF- α , una de las principales citoquinas implicadas en la retinopatía diabética (RD). Cuando el complejo ERM se activa, se une a los filamentos de actina y a proteínas de la membrana plasmática induciendo cambios en la conformación del citoesqueleto que favorecerán la contracción endotelial condicionando un aumento de permeabilidad vascular. En los estadios incipientes de la RD se produce neurodegeneración que se caracteriza por la presencia de apoptosis y activación glial (AG). La AG desempeña un papel muy importante en la génesis de la denominada disfunción de la unidad neurovascular, que será determinante en la rotura de la barrera hemato-retiniana (BHR) y el aumento de permeabilidad vascular. En la actualidad se desconoce si las proteínas ERM participan en este proceso.

Objetivos: Evaluar si las proteínas ERM participan en etapas precoces de la RD, es decir mediando la rotura de la BHR inducida por la AG.

Material y métodos: En una primera parte del estudio, las proteínas ERM se identificaron mediante cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (LC-MS) dentro de un análisis proteómico en el que se compararon 10 muestras de retina humana procedentes de donantes con diabetes mellitus tipo 2 sin RD clínicamente evidente: 5 con AG y 5 sin AG. Además, 5 muestras de retina de donantes no diabéticos equiparados por edad se utilizaron como grupo control. La presencia de AG se realizó mediante la cuantificación de la proteína ácida fibrilar glial (GFAP). En una segunda parte del estudio, se obtuvieron las retinas de ratones db/db (modelo experimental de diabetes tipo 2) y db/+ (controles-no diabéticos). La localización y cuantificación de las proteínas ERM se realizó mediante inmunohistoquímica con cuantificación mediante inmunofluorescencia y Western blot.

Resultados: Las retinas humanas con AG presentaban un aumento de albúmina, indicando la existencia de un aumento de permeabilidad vascular y unos niveles más abundantes de proteínas ERM comparado con las retinas sin AG o los controles ($p < 0,01$). En el modelo experimental db/db, tanto la ezrina como la moesina se encontraban incrementadas tanto en el western blot como en la inmunohistoquímica. Además, la ezrina se localizó en zonas perivasculares (co-localización con

colágeno tipo IV).

Conclusiones: El aumento de las proteínas ERM podría estar implicado en la rotura de la BHR que ocurre de forma precoz en la retinopatía diabética. Se requieren más estudios para conocer mejor el potencial papel de estas proteínas así como sus posibles implicaciones terapéuticas.