

# Dissulfeto Isomerase Proteica Como Via Integrativa Entre Estresse Oxidativo e Resposta a Proteínas Mal-enoveladas na Reparação à Lesão Vascular

LEONARDO YUJI TANAKA

Orientador: Prof. Dr. Francisco Rafael Martins Laurindo  
Programa de Cardiologia

## Resumo

**Tanaka LY.** *Dissulfeto isomerase proteica como via integrativa entre estresse oxidativo e resposta a proteínas mal-enoveladas na reparação à lesão vascular. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.*

O remodelamento vascular é um determinante fundamental do lúmen em doenças vasculares, porém os mecanismos envolvidos não estão completamente elucidados. Nós investigamos o papel da chaperona redox residente do retículo endoplasmático Dissulfeto Isomerase Proteica (PDI) e sua fração localizada na superfície celular (peri/epicelular=pecPDI) no calibre e arquitetura vascular durante reparação à lesão. Em artérias ilíacas de coelho submetidas à lesão in vivo, houve importante aumento do mRNA e expressão proteica (~25x aumento 14 dias pós-lesão vs. controle) da PDI. O silenciamento da PDI por siRNA (cultura de órgãos) acentuou o estresse do retículo e apoptose, diferentemente da inibição da pecPDI com anticorpo neutralizante (PDI Ab). Bloqueio in vivo da pecPDI por aplicação de gel perivascular contendo PDI Ab no 12º dia após lesão, com análise após 48 h, promoveu ca.25% redução no calibre vascular analisado por arteriografia e diminuição similar na área total do vaso detectada por tomografia de coerência óptica. Neste processo, não ocorreu alteração no tamanho da neointima, indicando assim, que PDI Ab acentuou remodelamento constrictivo. Neutralização da pecPDI promoveu importantes alterações na arquitetura da matriz de colágeno e citoesqueleto, resultando em fibras com orientação invertida e desorganizadas. Diminuição na produção de espécies reativas de oxigênio e óxidos de nitrogênio também ocorreu. Análise de propriedades viscoelásticas nas artérias indicou redução na ductilidade

vascular, evidenciada pela menor distância para ruptura. As alterações subcelulares no citoesqueleto observadas in vivo após PDI Ab foram recapituladas em um modelo de estiramento cíclico em células musculares lisas vasculares, com importante redução na formação das fibras de estresse. Em modelo de migração randômica de células musculares lisas, a exposição a PDI Ab reduziu a resiliência de regulação da polaridade. Embora a neutralização da pecPDI não tenha afetado a atividade global de RhoA, ela promoveu alterações no padrão de marcação em resposta ao estiramento, na redistribuição de RhoA na superfície celular e na associação com regiões contendo caveolina. Além disso, em aterosclerose nativa em humanos, a expressão da PDI correlacionou-se inversamente com remodelamento constrictivo. Dessa forma, PDI é fortemente expressa após a lesão e sua fração peri/epicelular remodela a arquitetura da matriz e citoesqueleto, promovendo um efeito anti-remodelamento constrictivo.

**Descritores:** 1. Isomerasas de dissulfetos de proteínas 2. Angioplastia com balão 3. Estresse oxidativo 4. Estresse do retículo endoplasmático 5. Espaço extracelular 6. Neointima 7. Espécies de oxigênio reativas 8. Lesões do sistema vascular 9. Músculo liso-vascular.