

Estudo das Propriedades Mecânicas das Células de Músculo Liso Vascular em Situações Fisiológicas e Patológicas

CARLA LUANA DINARDO

Orientador: Dr. Alexandre da Costa Pereira
Programa de Cardiologia

RESUMO

Dinardo CL. Estudo das propriedades mecânicas das células de músculo liso vascular em situações fisiológicas e patológicas [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2015.

Introdução: As células do músculo liso vascular (CMLV) são quiescentes nos vasos adultos, com baixa capacidade de migração e de secreção de matriz extracelular, caracterizando fenótipo contrátil. Evidências apontam para a heterogeneidade fenotípica das CMLV ao longo da árvore arterial: há distribuição heterogênea de doenças e de resposta a determinadas drogas nos diferentes vasos, além de variabilidade de expressão dos genes de proteínas contráteis de músculo liso entre eles. O papel das CMLV, em fase adulta, é classicamente descrito como restrito à regulação do tônus de pequenos vasos, sendo insignificante a contribuição da mecânica das CMLV para a complacência das artérias elásticas. Existe a hipótese de que a viscoelasticidade das CMLV contribua para a mecânica final das artérias, sendo o enrijecimento dessas células associado à rigidez arterial. **Objetivo:** Estudar a variabilidade das propriedades mecânicas e de expressão proteica das CMLV, ao longo da árvore arterial, buscando identificar moduladores regionais para esse fenótipo. Avaliar se situações clínicas sabidamente associadas à rigidez arterial (envelhecimento, sexo feminino pós-menopausa, ancestralidade genética africana, diabetes mellitus e tabagismo) cursam com enrijecimento de CMLV. **Métodos:** 1) Estudou-se a composição e a organização da camada média de diferentes artérias. As CMLV desses vasos foram avaliadas quanto à viscoelasticidade de citoplasma (G), por meio do ensaio de Citometria Magnético Ótica de

Oscilação e, quanto à expressão proteica global, usando cromatografia multidimensional e espectrometria de massas em tandem de alta resolução (Proteômica Shotgun). Os dados mecânicos obtidos foram correlacionados com as características da matriz extracelular (MEC) dos vasos de origem (porcentagem de elastina e quantidade de MEC). Em paralelo, foi realizado experimento de estiramento cíclico (10%/1Hz) das CMLV das diferentes artérias por 24 e 48h, seguido pela mensuração de rigidez de citoplasma. 2) Foram isoladas as CMLV de fragmentos de artéria mamária de 80 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio, células essas que foram avaliadas quanto à viscoelasticidade de citoplasma (G , G' e G''). Elaborou-se modelo estatístico para avaliar se as variáveis clínicas idade, sexo feminino, ancestralidade africana, tabagismo e diabetes mellitus estavam associadas a alterações de mecânica celular. **Resultados:** 1) A viscoelasticidade das CMLV variou significativamente entre as artérias. As CMLV provenientes de artérias distais (artérias femoral e renal) mostraram-se significativamente mais rígidas que as CMLV de aorta torácica ($p < 0,001$). Identificou-se correlação negativa entre rigidez de CMLV e quantidade de MEC / elastina na camada média vascular. O regime de estiramento cíclico por 48h reduziu globalmente a rigidez das CMLV. As CMLV provenientes da aorta torácica expressaram maior quantidade de proteínas relacionadas com a estrutura e a organização do citoesqueleto em relação às CMLV da artéria femoral. 2) Constatou-se variabilidade interindividual de viscoelasticidade de CMLV e associação entre tabagismo e sexo feminino com enrijecimento de CMLV. **Conclusões:** As CMLV são heterogêneas quanto às propriedades mecânicas, à organização do citoesqueleto e à expressão proteica ao longo da árvore arterial, reforçando o conceito de plasticidade fenotípica das CMLV. A mecânica das CMLV é modulada pelas características da MEC e pela tensão circunferencial cíclica aplicada às paredes vasculares pelo fluxo sanguíneo. Mulheres pós-menopausa e tabagistas exibem enrijecimento de CMLV, sendo esse fato um provável contribuinte para a rigidez arterial associada a essas condições e um possível alvo terapêutico a ser avaliado futuramente.

Descritores: Músculo liso, Rigidez vascular, Citoesqueleto, Tabagismo, Citoesqueleto de actina, Artérias, Proteômica