

Análisis cuantitativo en profundidad del proteoma de células de músculo liso vascular tratadas con angiotensina II

Fernando J. García-Marqués^{1,2}, Elena Bonzón Kulichenko^{1,2}, Jesús Vázquez²

¹Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC-UAM ²Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares

fgarcia@cnic.es

La estimulación crónica con angiotensina II (Ang.II) en células de músculo liso vascular (VSMC) promueve hiperplasia e hipertrofia por mecanismos aún en estudio y que están relacionados con diversas patologías cardiovasculares. En este trabajo hemos estudiado los factores moleculares implicados en esta modulación fenotípica de VSMC mediante técnicas proteómicas de marcaje isotópico estable. Se aislaron fracciones subcelulares (secretoma, citosol, membrana y nucleoplasma) de VSMC estimuladas 15 horas con Ang.II. Las muestras se sometieron a cuantificación diferencial masiva mediante ¹⁸O usando una tecnología robusta desarrollada en nuestro laboratorio [1]. Se identificaron 6709 péptidos únicos pertenecientes a 2750 proteínas de las cuales 1407 fueron cuantificadas, lo que constituye el análisis más profundo de este modelo celular hasta la fecha. Basándonos en nuestro modelo estadístico [2] y superando la dificultad de calcular la varianza a nivel de proteína para la hipótesis nula en secretoma [3], se detectaron cambios significativos (5%FDR) de abundancia en 79 proteínas, que son coherentes con un engrosamiento de la túnica íntima causado por migración y proliferación de VSMC y producción de matriz extracelular. El análisis adicional de los datos mediante biología de sistemas, nos permitió concluir que, debido a su gran plasticidad, estas células son capaces de activar y reprimir ciertas rutas pasando de un estado quiescente a uno proliferativo, cambiando morfológica y funcionalmente hacia un estado más desdiferenciado.

[1] Bonzon-Kulichenko, E., et al., A robust method for quantitative high-throughput analysis of proteomes by ¹⁸O labeling. *Mol Cell Proteomics*, 2011. 10(1): p. M110 003335.

[2] Jorge, I., et al., Statistical model to analyze quantitative proteomics data obtained by ¹⁸O/¹⁶O labeling and linear ion trap mass spectrometry: application to the study of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis in endothelial cells. *Mol Cell Proteomics*, 2009. 8(5): p. 1130-49.

[3] Bonzon-Kulichenko, E., et al., Quantitative in-depth analysis of the dynamic secretome of activated Jurkat T-cells. *J Proteomics*, 2011.