

ROL DE LA CAVEOLA EN LA FORMACIÓN DE LA VASCULATURA PLACENTARIA ROLE OF THE CAVEOLAE IN THE FORMATION OF THE PLACENTAL VASCULATURE

Julieta Reppetti (Lic. 1), Alicia E. Damiano (Ph. D. 1,2), Nora Martínez (Ph.D. 1)

¹ Laboratorio de Biología de la Reproducción. Instituto de Fisiología y Biofísica Bernardo Houssay (IFIBIO Houssay) UBA-CONICET. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

² Cátedra de Biología Celular y Molecular. Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina.

La angiogénesis placentaria requiere la proliferación, migración y diferenciación de células endoteliales [1]. Este proceso implica la formación de la microvasculatura y macrovasculatura placentaria y debe ser finamente regulado. Hay un gran número de caveolas en la membrana plasmática de las células endoteliales [2]. Las caveolas son dominios lipídicos que tienen Caveolina-1 (Cav-1) como proteína marcadora. Cav-1 puede unirse a diferentes proteínas y así promover interacciones entre receptores, canales y proteínas de señalización [3]. Nuestro principal objetivo fue evaluar el papel de las caveolas en la formación de la vasculatura placentaria. Se utilizaron células endoteliales microvasculares placentarias (hPMEC) y la línea celular EA.hy926 (ATCC®CRL-2922™). Se evaluó la expresión y localización de Cav-1. Las células se trataron con metil- β -ciclodextrina (M β CD) 5-mM para disrumpir las caveolas [4]. La viabilidad celular se evaluó mediante MTT y la migración celular mediante ensayo de cicatrización de heridas. Cav-1 se localizó en la membrana plasmática de las células. M β CD redujo significativamente la migración celular en células EA.hy926 (n=4; p<0.05) y hPMEC (n=4; p<0.0001). Nuestros resultados sugieren que una estructura caveolar intacta es necesaria para la migración adecuada de las células endoteliales placentarias. Cualquier alteración podría causar una angiogénesis aberrante que conduzca a trastornos graves del embarazo.

Palabras clave: células endoteliales, caveolas, migración celular, placenta.

Placental angiogenesis requires proliferation, migration, and differentiation of endothelial cells [1]. This process involves the formation of the placental microvasculature and macrovasculature and is a physiological process that must be finely regulated. There are large numbers of caveolae in the plasma membrane of endothelial cells [2]. Caveolae are lipid domains that have Caveolin-1 (Cav-1) as their marker protein. Cav-1 can bind different proteins and thus promote interactions between receptors, channels, and signaling proteins [3]. Our main objective was to evaluate the role of the caveolae in the formation of the placental vasculature. Placental microvascular endothelial cells (hPMEC) and the EA.hy926 cell line (ATCC®CRL-2922™) were used. Cav-1 gene and protein expression, and localization were evaluated. Cells were treated with 5mM methyl- β -cyclodextrin (M β CD) to disrupt caveolae [4]. Cell viability was assessed by MTT and cell migration by wound healing assay. Cav-1 was located in the plasma membrane of placental endothelial cells. M β CD significantly reduced cell migration in EA.hy926 cells (n=4; p<0.05) and in hPMEC cells (n=4; p<0.0001). Our results suggest that an intact caveolar structure is necessary for the proper migration of placental endothelial cells. Any disturbance could cause aberrant angiogenesis leading to serious pregnancy disorders.

Keywords: Endothelial cells, caveolae, cell migration, placenta.

Conflict of interests: The authors declare that there is no conflict of interests.

References:

- [1] Charnock-Jones D, Kaufmann P, Mayhew T. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. I. Molecular regulation. *Placenta* 2004;25:103-13.
- [2] Simionescu M, Simionescu N, Palade GE. Morphometric data on the endothelium of blood capillaries. *The Journal of cell biology* 1974;60:128-52.
- [3] Parton RG, Hanzal-Bayer M, Hancock JF. Biogenesis of caveolae: a structural model for caveolin-induced domain formation. *Journal of cell science* 2006;119:787-96.
- [4] Nishijo J, Moriyama S, Shiota S. Interactions of cholesterol with cyclodextrins in aqueous solution. *Chemical and pharmaceutical bulletin* 2003;51:1253-7.