

CD163 retrasa la progresión de la lesión aterosclerótica en ratones deficientes para ApoE

Carmen Gutiérrez-Muñoz¹, Nerea Méndez-Barbero¹, Jose L. Martín-Ventura¹, Soren K. Moestrup², Luis M. Blanco-Colio¹

1) Lab. Patología Vascul. IIS- Fundación Jiménez Díaz y CIBERCV 2) Department of Molecular Medicine, University of Southern Denmark, Odense, Denmark

Objetivos: La aterosclerosis es una enfermedad inflamatoria caracterizada por la acumulación de macrófagos en la pared del vaso. Los macrófagos tipo 2 (M2) o anti-inflamatorios expresan altos niveles de receptores "scavenger" como CD163, un receptor del complejo Hemoglobina-Haptoglobina. Experimentos *in vitro* han demostrado que CD163 es también un receptor "scavenger" de la citoquina proinflamatoria TWEAK. Sin embargo, la participación de CD163 en el desarrollo de la lesión aterosclerótica es desconocido.

Materiales y Métodos: Ratones de 12 semanas de edad deficientes para *ApoE* (N=10) o doble deficientes para *ApoE* y *CD163* (N=12) se alimentaron con dieta hipercolesterolémica (21.1% grasa [0.15% Colesterol] + 16.7% proteínas) durante 8 semanas. Se realizaron experimentos *in vitro* en macrófagos peritoneales tipo 2 (diferenciados con IL-10) procedentes de los dos tipos de ratones.

Resultados: No se observaron diferencias en el peso corporal o en las concentraciones lipídicas entre los animales estudiados. Los ratones *ApoE*^{-/-}*CD163*^{-/-} presentaron un aumento de TWEAK soluble comparado con ratones *ApoE*^{-/-}*CD163*^{+/+} (98.9±4.6 vs 66.44±7.2 pg/mL; p<0.005; respectivamente), lo que indica que CD163 actuaría como un receptor "scavenger" de TWEAK *in vivo*. La delección génica de *CD163* aumento el tamaño de las placas ateroscleróticas así como la severidad de las mismas (seno aórtico y arteria braquiocefálica) comparadas con ratones *ApoE*^{-/-}*CD163*^{+/+}. Las placas presentes en ratones *ApoE*^{-/-}*CD163*^{-/-} se caracterizaban por ser más inestables, con un mayor contenido en lípidos (69%; p<0.001) y macrófagos (110%;p<0.01) comparadas con las de ratones *ApoE*^{-/-}*CD163*^{+/+}. No se observaron cambios en el contenido de células de músculo liso vascular.

Experimentos *in vitro* en macrófagos peritoneales demuestran que la ausencia de CD163 disminuye la expresión del transportador de colesterol ABCG1 (mRNA y proteína), aumentando el contenido de lípidos en el interior del M2.

Conclusiones: CD163 modula el tráfico/transporte de lípidos en macrófagos y disminuye la progresión de la placa aterosclerótica en ratones hipercolesterolémicos.