

2. OBJECTIUS

El present treball experimental pretén aprofundir en el coneixement dels mecanismes que porten a l'acumulació lipídica en la CML durant la progressió de la lesió ateroscleròtica. Com s'ha esmentat en la introducció, la MEC, i concretament els PGs que la conformen, són elements clau en la retenció i/o modificació de les LDL plasmàtiques infiltrades en l'íntima arterial, processos fonamentals en la iniciació de l'aterogènesi. D'altra banda, les CML, principal component cel·lular de la paret arterial, juguen un paper clau en la iniciació i progressió de la lesió ateroscleròtica. Així doncs, ens plantejarem com a objectius:

- 1- Establir els mecanismes que porten a la modificació i internalització de les LDL retingudes a la paret vascular per part de les CML.
- 2- Analitzar l'efecte del contingut lipídic intracel·lular en l'expressió i activitat del receptor LRP (receptor implicat en la internalització de les LDLag) en les CML.
- 3- Estudiar l'efecte de l'acumulació lipídica intracel·lular en la supervivència de les CML.

El desenvolupament d'aquests objectius ha portat a la publicació de tres treballs experimentals i un en procés de revisió. A la **secció 4.III** s'adjunta una còpia de cadascun d'ells i un annex amb el text i les figures que únicament es publicaren *on-line*. Seguidament, es detallen els objectius específics de cadascun dels treballs publicats.

Objectius específic

- **Article I: *Les cèl·lules musculars llises vasculares humanes internalitzen les LDL modificades per versicà mitjançant la proteïna relacionada amb el receptor de les LDL i el receptor de les LDL.***
 1. Analitzar la capacitat del PG versicà per induir modificacions en les LDL.
 2. Estudiar l'efecte de les LDL modificades pel versicà (versicà-LDL) en l'acumulació intracel·lular de CE en les CML.
 3. Establir el mecanisme d'internalització de les versicà-LDL per les CML.

-
- **Article II: *Paper diferencial dels proteoglicans heparan sulfat en la captació de LDL agregades en les cèl·lules musculars llises vasculars humanes i en fibroblasts embrionaris de ratolí.***
 1. Caracteritzar els PGs sintetitzats per les CML i pels fibroblasts.
 2. Analitzar la contribució dels PGs i del LRP en la internalització de les LDLag en CML i fibroblasts.

 - **Article III: *Les lipoproteïnes de baixa densitat regulen a l'alça l'expressió del receptor LRP en les cèl·lules musculars llises vasculars. Possible implicació de la proteïna d'unió a l'element regulat per esterols en el mecanisme de regulació.***
 1. Analitzar l'efecte de l'acumulació lipídica intracel·lular, induïda per les LDLag, en l'expressió del receptor LRP en cultius de CML humanes.
 2. Estudiar l'expressió del LRP *in vivo* en la paret vascular d'animals amb hipercolesterolèmia induïda per dieta.

 - **Article IV: *Acumulació lipídica intracel·lular, expressió de la proteïna relacionada amb el receptor de les LDL i supervivència cel·lular en les cèl·lules musculars llises vasculars procedents d'artèries coronàries humanes sanes o ateroscleròtiques.***
 1. Estudiar l'acumulació de CE intracel·lular (derivada de la captació de LDLag) en cultius de CML humanes procedents de d'artèries coronàries sanes i/o amb lesió ateroscleròtica.
 2. Comparar els nivells d'expressió del receptor LRP en cultius de CML humanes procedents d'artèries coronàries sanes i/o amb lesió ateroscleròtica.
 3. Analitzar l'efecte de l'acumulació lipídica intracel·lular en la supervivència de les CML humanes en cultiu.