

Determinantes hemodinámicos de la disfunción endotelial: activación de la vía YAP/TAZ en un modelo vessel-on-a-chip

Laura Vázquez Vázquez(1), Amparo Romero Picó(1), Simón Rodríguez Moar(2), Diana Lorena Rodríguez Suárez(1), Consuelo Vázquez Quinoy(3), Carmen Bao Varela(4), Rosa Agra Bermejo(5), Bruno Kotska Rodiño Janeiro(6), José Ramón González Juanatey(2) y Ezequiel Álvarez Castro(7) de (1)Cardiovascular Área. Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS), Santiago de Compostela (A Coruña) - España, (2)Área Cardiovascular. Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela (A Coruña) - España, (3)Ginecología & Obstetricia. Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña) - España, (4)Física aplicada. Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña) - España, (5)Hemodinámica. Servizo de Cardioloxía do Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña) - España, (6)Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CIMUS), Santiago de Compostela (A Coruña) - España y (7)Farmacología, Farmacia & Tecnología Farmaceútica. Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (A Coruña) - España

Introducción: La disfunción endotelial es un evento temprano clave en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular asociada a la diabetes, con una distribución espacial no uniforme que sugiere un papel determinante de las fuerzas hemodinámicas locales. En particular, el estrés de cizalla modula vías mecanosensibles implicadas en inflamación, remodelado vascular y aterogénesis. Sin embargo, los modelos experimentales convencionales no permiten integrar adecuadamente estímulos biomecánicos y metabólicos en condiciones fisiológicas.

El objetivo de este estudio fue desarrollar un modelo vessel-on-a-chip capaz de reproducir gradientes hemodinámicos definidos y evaluar su impacto sobre la activación de vías mecanosensibles endoteliales.

Métodos: Se realizaron simulaciones computacionales para caracterizar la distribución del estrés de cizalla en canales de distinta geometría (sección circular vs. cuadrada) y tamaño. Células endoteliales humanas (HUVEC) se cultivaron en dispositivos microfluídicos bajo flujo peristáltico controlado, exponiéndolas a diferentes rangos de estrés de cizalla. La respuesta celular se evaluó mediante análisis de la morfología, orientación respecto al flujo y localización subcelular de YAP/TAZ. Además, se analizó la expresión génica mediante RT-qPCR de marcadores de mecanotransducción, inflamación y disfunción endotelial.

Resultados: Los canales circulares generaron perfiles de cizalla más homogéneos, mientras que los cuadrados indujeron gradientes locales y zonas de bajo flujo asociadas a fenotipos proaterogénicos. La reducción del diámetro, manteniendo el flujo constante, incrementó el estrés de cizalla y moduló la activación nuclear de YAP/TAZ, sugiriendo un umbral mecánico. Estos cambios se acompañaron de una reprogramación transcripcional detectable por RT-qPCR, con alteraciones en genes relacionados con mecanosensibilidad, activación endotelial y respuesta inflamatoria.

Conclusiones: En conjunto, estos resultados demuestran que los estímulos hemodinámicos regulan la activación mecanosensible del endotelio, proporcionando un modelo para estudiar la heterogeneidad espacial de la enfermedad vascular. La incorporación de hiperglucemia constituye el siguiente paso para modelar la disfunción endotelial diabética. Este modelo vessel-on-a-chip se posiciona como una plataforma relevante para investigar mecanismos fisiopatológicos y potenciales dianas terapéuticas.

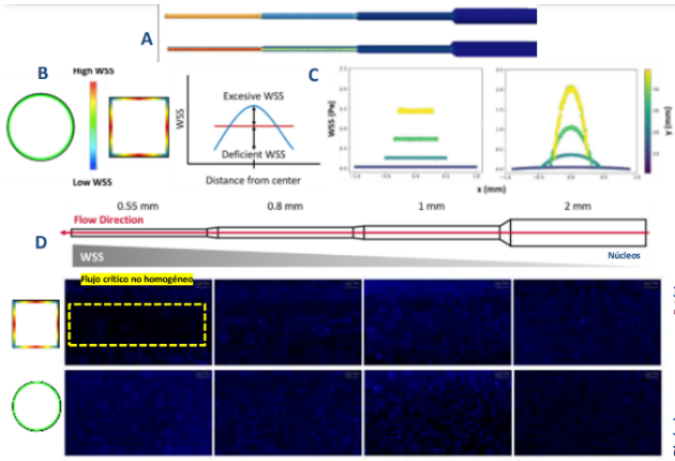


Fig. 1 Análisis e implicaciones del estrés de cizalla en la pared: **(A)** Estrés de cizalla simulado en canales de sección circular (arriba) y cuadrada (abajo). **(B)** Esquema comparativo del estrés de cizalla en sección cuadrada y circular en corte transversal. **(C)** Estrés de cizalla a lo ancho del canal en un canal de sección circular (izquierda) y rectangular (derecha). **(D)** Implicaciones del estrés de cizalla en la formación de la monocapa endotelial.

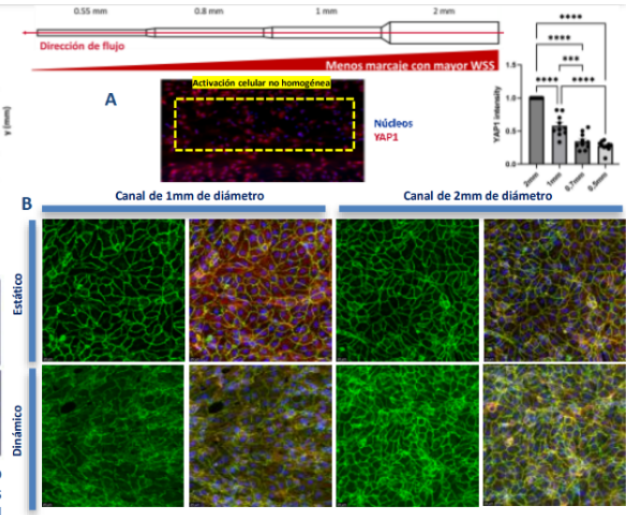


Fig.2 Estudio de la activación celular diferencial por flujo: **(A)** Activación diferencial de la vía YAP/TAZ. **(B)** Alteración de la circularidad y del direccionamiento bajo flujo.