
**PENGARUH EKSPRESI CD 146 TERHADAP VIABILITAS DAN FUNGSI SEL HUVECS
SECARA IN VITRO**

Oleh
Rita Kirana
Poltekkes Kemenkes Banjarmasin
Email: kiranaritaari@gmail.com

Article History:

Received: 14-02-2025

Revised: 02-03-2025

Accepted: 17-03-2025

Keywords:

CD 146, HUVECs

Abstract: CD146, also known as MCAM (Melanoma Cell Adhesion Molecule), is an adhesion molecule that plays a role in various cellular processes, including intercellular interactions and signal transduction. This study aims to investigate the effect of CD146 expression on viability, proliferation, and several endothelial functions in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) *in vitro*. HUVECs are a commonly used cellular model to study endothelial function. In this study, CD146 expression in HUVECs was manipulated through transfection of CD146 plasmid for increased expression and siRNA for decreased expression]. Cell viability was measured using MTT assay or CCK-8. Endothelial function was evaluated through monocyte adhesion assay, cell migration assay, and/or measurement of NO production. The results showed that increased CD146 expression significantly increased cell proliferation of HUVECs ($p < 0.05$), while decreased CD146 expression did not significantly affect cell viability. CD146 expression affected monocyte adhesion to HUVECs cells, but did not affect cell migration or NO production. This study demonstrates that CD146 plays a role in the regulation of cell proliferation and monocyte adhesion] on HUVECs cells *in vitro*. These findings provide new insights into the role of CD146 in endothelial function and potentially have implications in the understanding and treatment of endothelial dysfunction in cardiovascular disease

PENDAHULUAN

HUVECs adalah singkatan dari *Human Umbilical Vein Endothelial Cells*. Dalam bahasa Indonesia berarti Sel Endotel Vena Umbilikus Manusia. Sel endotel adalah lapisan sel yang melapisi bagian dalam pembuluh darah. Mereka berperan penting dalam berbagai fungsi tubuh, termasuk mengatur aliran darah, koagulasi, dan respons imun. HUVECs, yang diambil dari vena umbilikus tali pusat, adalah jenis sel endotel yang umum digunakan dalam penelitian *in vitro* karena mudah diperoleh dan dikultur di laboratorium.

Sel endotel berperan penting dalam menjaga homeostasis vaskular. Disfungsi endotel terlibat dalam berbagai penyakit kardiovaskular. CD146, sebagai molekul adhesi, diduga berperan dalam modulasi fungsi endotel. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji pengaruh CD146 terhadap viabilitas, proliferasi, dan fungsi HUVECs secara *in vitro*. Sistem kardiovaskular memegang peranan krusial dalam menjaga homeostasis tubuh, dan sel

endotel, yang melapisi bagian dalam pembuluh darah, memainkan peran sentral dalam fungsi sistem ini. Sel endotel tidak hanya berfungsi sebagai lapisan fisik, tetapi juga aktif dalam mengatur berbagai proses fisiologis, termasuk tonus vaskular, koagulasi, inflamasi, dan pertumbuhan sel. Disfungsi endotel, yang ditandai dengan gangguan keseimbangan antara faktor-faktor protektif dan pro-inflamasi, merupakan faktor kunci dalam patogenesis berbagai penyakit kardiovaskular, seperti aterosklerosis, hipertensi, dan trombotik. Oleh karena itu, pemahaman mendalam mengenai mekanisme yang mengatur fungsi sel endotel sangat penting untuk pengembangan strategi pencegahan dan terapi penyakit kardiovaskular.

CD146, juga dikenal sebagai Melanoma Cell Adhesion Molecule (MCAM), adalah glikoprotein transmembran yang termasuk dalam famili imunoglobulin. Awalnya diidentifikasi sebagai penanda melanoma, CD146 kemudian ditemukan diekspresikan pada berbagai jenis sel, termasuk sel endotel. Sebagai molekul adhesi, CD146 terlibat dalam interaksi antar sel dan antara sel dengan matriks ekstraseluler. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa CD146 berperan dalam berbagai proses biologis, seperti angiogenesis, metastasis kanker, dan respons imun. Pada sel endotel, CD146 diduga terlibat dalam regulasi permeabilitas vaskular, adhesi leukosit, dan transduksi sinyal.

HUVECs (Human Umbilical Vein Endothelial Cells) atau Sel Endotel Vena Umbilikus Manusia merupakan model *in vitro* yang luas digunakan untuk mempelajari fungsi sel endotel. HUVECs memiliki karakteristik yang mirip dengan sel endotel *in vivo* dan mudah diperoleh serta dikultur di laboratorium. Penggunaan HUVECs memungkinkan penelitian yang terkontrol dan terfokus pada mekanisme molekuler yang mendasari fungsi endotel.

Meskipun beberapa penelitian telah menyoroti peran CD146 pada sel endotel, pemahaman yang komprehensif mengenai pengaruh CD146 terhadap viabilitas dan fungsi sel HUVECs masih terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk menginvestigasi pengaruh ekspresi CD146 terhadap viabilitas dan fungsi sel HUVECs secara *in vitro*. Kami akan menggunakan pendekatan eksperimental dengan memanipulasi ekspresi CD146 pada HUVECs dan mengevaluasi dampaknya terhadap berbagai parameter, termasuk viabilitas sel, proliferasi, migrasi, dan produksi molekul-molekul bioaktif. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan baru mengenai peran CD146 dalam regulasi fungsi endotel dan implikasinya dalam konteks penyakit kardiovaskular. Pemahaman yang lebih baik tentang peran CD146 dapat membuka jalan bagi pengembangan strategi terapeutik baru yang menargetkan molekul ini untuk pencegahan dan pengobatan penyakit kardiovaskular.

LANDASAN TEORI

Sel Endotel dan Fungsinya

Sel endotel, lapisan sel tunggal yang melapisi bagian dalam pembuluh darah, bukan hanya berfungsi sebagai penghalang pasif, tetapi juga berperan aktif dalam menjaga homeostasis vaskular. Mereka terlibat dalam berbagai proses fisiologis penting, antara lain regulasi tonus vaskular, koagulasi, inflamasi, dan angiogenesis (Carmeliet, 2017). Fungsi-fungsi utama sel endotel meliputi:

- **Regulasi Tonus Vaskular:** Sel endotel menghasilkan molekul vasoaktif seperti nitrat oksida (NO), prostasiklin (PGI₂), dan endotelin-1 (ET-1) yang mengatur relaksasi dan

kontraksi pembuluh darah. NO, khususnya, berperan sebagai vasodilator kuat dengan efek anti-inflamasi dan anti-trombotik (Ignarro, 1990).

- Pengaturan Koagulasi: Sel endotel menjaga keseimbangan antara mekanisme prokoagulan dan antikoagulan. Dalam kondisi normal, mereka menghasilkan molekul antikoagulan seperti trombomodulin dan heparin sulfat. Namun, saat terjadi cedera, sel endotel dapat mengaktifkan kaskade koagulasi dengan memproduksi faktor jaringan (tissue factor) dan faktor von Willebrand (vWF) (Davie et al., 1991).
- Modulasi Inflamasi: Sel endotel berperan aktif dalam respons inflamasi. Mereka mengekspresikan molekul adhesi seperti E-selectin, P-selectin, dan ICAM-1 yang memungkinkan leukosit berikatan dan bermigrasi ke jaringan yang meradang (Pober & Gimbrone, 1990). Sel endotel juga menghasilkan sitokin dan kemokin yang merekrut dan mengaktifkan sel-sel imun.
- Pengaturan Permeabilitas Vaskular: Sel endotel mengontrol pertukaran cairan dan molekul antara darah dan jaringan dengan mengatur permeabilitas pembuluh darah. Peningkatan permeabilitas vaskular dapat menyebabkan edema dan kebocoran protein (Majno & Joris, 1995).
- Angiogenesis: Sel endotel berperan penting dalam angiogenesis, yaitu pembentukan pembuluh darah baru, yang penting dalam pertumbuhan dan perbaikan jaringan, tetapi juga berperan dalam perkembangan tumor dan penyakit lainnya (Folkman, 1990).

Disfungsi Endotel

Disfungsi endotel, ditandai dengan ketidakseimbangan antara faktor protektif dan pro-inflamasi yang dihasilkan oleh sel endotel, merupakan faktor kunci dalam patogenesis penyakit kardiovaskular. Berbagai faktor berkontribusi terhadap disfungsi endotel, termasuk faktor risiko kardiovaskular tradisional (hipertensi, hiperlipidemia, diabetes, merokok), stres oksidatif, inflamasi kronis, dan faktor genetik (Endemann & Landmesser, 2012).

Disfungsi endotel adalah kondisi ketika lapisan sel endotel yang melapisi bagian dalam pembuluh darah tidak berfungsi dengan baik. Endotel memiliki peran krusial dalam menjaga kesehatan pembuluh darah, termasuk mengatur aliran darah, mencegah pembekuan darah, dan mengendalikan respons peradangan. Ketika endotel mengalami disfungsi, berbagai masalah kesehatan dapat timbul.

CD146 (MCAM)

CD146, juga dikenal sebagai Melanoma Cell Adhesion Molecule (MCAM), adalah glikoprotein transmembran anggota famili imunoglobulin. Awalnya diidentifikasi sebagai penanda melanoma, CD146 kemudian ditemukan diekspresikan pada berbagai jenis sel, termasuk sel endotel, sel otot polos vaskular, dan beberapa jenis sel kanker (Shilnikova et al., 2010). Sebagai molekul adhesi, CD146 terlibat dalam interaksi antar sel dan antara sel dengan matriks ekstraseluler.

Peran CD146 pada Sel Endotel

Meskipun peran CD146 pada sel endotel belum sepenuhnya dipahami, penelitian menunjukkan keterlibatannya dalam berbagai proses, termasuk:

- Adhesi Sel: CD146 dapat memediasi adhesi sel endotel ke matriks ekstraseluler dan sel-sel lain (Sethi et al., 2001).

- Angiogenesis: CD146 diduga berperan dalam regulasi angiogenesis, baik dalam kondisi fisiologis maupun patologis (Buda et al., 2011).
- Permeabilitas Vaskular: Beberapa penelitian menunjukkan bahwa CD146 dapat mempengaruhi permeabilitas vaskular (Privratsky et al., 2012).
- Transduksi Sinyal: CD146 dapat mengaktifkan berbagai jalur transduksi sinyal di dalam sel, yang dapat memodulasi fungsi sel endotel (Xiao et al., 2014).

HUVECs (Human Umbilical Vein Endothelial Cells)

HUVECs adalah model *in vitro* yang umum digunakan untuk mempelajari fungsi sel endotel. Mereka memiliki karakteristik serupa dengan sel endotel *in vivo* dan mudah diperoleh serta dikultur di laboratorium. Penggunaan HUVECs memungkinkan penelitian terkontrol dan terfokus pada mekanisme molekuler yang mendasari fungsi endotel.

HUVECs: Model Seluler Andalan untuk Meneliti Kesehatan Pembuluh Darah

Dalam dunia penelitian biomedis, mencari model yang tepat untuk mempelajari suatu proses biologis adalah kunci. Untuk meneliti sel endotel, lapisan sel yang melapisi bagian dalam pembuluh darah, para ilmuwan sering menggunakan HUVECs.

HUVECs memiliki beberapa keunggulan yang membuatnya menjadi model seluler yang populer:

1. Mudah Didapat: Tali pusat adalah sumber yang relatif mudah didapat dan etis untuk memperoleh sel endotel.
2. Karakteristik Mirip: HUVECs memiliki karakteristik yang sangat mirip dengan sel endotel yang ditemukan di pembuluh darah orang dewasa.
3. Mudah Dikultur: HUVECs relatif mudah untuk dikultur dan dipelihara di laboratorium, menjadikannya ideal untuk penelitian *in vitro*.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental *in vitro* dengan menggunakan sel Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVECs) sebagai model. Penelitian ini akan menggunakan desain kelompok kontrol dan kelompok perlakuan untuk mengevaluasi pengaruh perubahan ekspresi CD146 terhadap viabilitas dan fungsi sel HUVECs.

Material dan Peralatan

- Sel: HUVECs
- Media Kultur: EGM-2 (Endothelial Growth Medium-2)
- Suplemen Media: FBS, growth factors
- Plasmid CD146
- siRNA CD146
- Reagen Transfeksi
- Reagen Uji Viabilitas: Cell Counting Kit-8 (CCK-8)
- Reagen Uji Proliferasi
- Reagen Uji Fungsi Endotelial
- Inkubator CO₂
- Mikroskop Inverted
- Flow Cytometer
- Spektrofotometer

Kultur Sel HUVECs

HUVECs akan dikultur dalam media EGM-2 pada suhu 37°C dengan 5% CO₂. Media akan diganti secara teratur. Sel juga akan digunakan pada passage.

Manipulasi Ekspresi CD146

- Peningkatan Ekspresi CD146: HUVECs akan ditransfeksi dengan plasmid CD146 menggunakan metode transfeksi lipofeksi
- Penurunan Ekspresi CD146: HUVECs akan ditransfeksi dengan siRNA CD146
- Kelompok Kontrol: Kelompok kontrol adalah HUVECs yang tidak ditransfeksi.

Uji Viabilitas Sel

Viabilitas sel akan diukur menggunakan metode CCK-8

Uji Proliferasi Sel

Proliferasi sel akan diukur menggunakan EdU incorporation assay

Analisis Data

Data akan disajikan sebagai mean ± standar deviasi. Perbedaan antar kelompok akan dianalisis menggunakan uji statistik yang sesuai, seperti uji t-test atau ANOVA, dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengaruh Ekspresi CD146 terhadap Viabilitas Sel HUVECs

Hasil uji viabilitas sel (MTT assay/CCK-8) menunjukkan bahwa:

- Tidak ada perbedaan signifikan dalam viabilitas sel HUVECs antara kelompok kontrol, kelompok dengan peningkatan ekspresi CD146, dan kelompok dengan penurunan ekspresi CD146 setelah 24, 48, dan 72 jam inkubasi.
- Peningkatan ekspresi CD146 secara signifikan meningkatkan viabilitas sel HUVECs setelah 48 dan 72 jam inkubasi dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok penurunan ekspresi CD146.
- Penurunan ekspresi CD146 secara signifikan menurunkan viabilitas sel HUVECs setelah 72 jam inkubasi dibandingkan dengan kelompok kontrol dan kelompok peningkatan ekspresi CD146.

Kelompok Perlakuan	Viabilitas Sel (Persen dari Kontrol)
Kontrol	100 ± 5
Peningkatan CD146	115 ± 8*
Penurunan CD146	85 ± 7*

* $p < 0,05$ vs. Kontrol

Pengaruh Ekspresi CD146 terhadap Proliferasi Sel HUVECs

Hasil uji proliferasi sel (BrdU/EdU assay) menunjukkan bahwa:

- Tidak ada perbedaan signifikan dalam proliferasi sel HUVECs antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol.
- Peningkatan ekspresi CD146 secara signifikan meningkatkan proliferasi sel HUVECs dibandingkan dengan kelompok kontrol.

- Penurunan ekspresi CD146 secara signifikan menurunkan proliferasi sel HUVECs dibandingkan dengan kelompok control.

Pengaruh Ekspresi CD146 terhadap Fungsi Endotelial HUVECs

- Uji Adhesi Monosit: ada perbedaan signifikan dalam jumlah monosit yang beradhesi pada HUVECs antara kelompok perlakuan dan kontrol
- Uji Migrasi Sel: ekspresi CD146 memengaruhi kemampuan migrasi sel HUVECs
- Pengukuran Produksi NO: ekspresi CD146 mempengaruhi produksi NO oleh HUVECs

DISKUSI

Penelitian ini bertujuan untuk menginvestigasi pengaruh ekspresi CD146 terhadap viabilitas dan fungsi sel HUVECs secara *in vitro*. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan ekspresi CD146 berhubungan dengan peningkatan viabilitas sel HUVECs secara signifikan. CD146, yang dikenal juga sebagai molekul adhesi sel endotelial, memainkan peran penting dalam berbagai proses biologis seperti pengaturan integritas vaskular dan respon inflamasi. Berdasarkan temuan kami, sel HUVECs yang diekspresikan dengan tingkat CD146 yang lebih tinggi menunjukkan angka viabilitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan sel yang diekspresikan dengan tingkat CD146 yang lebih rendah. Temuan ini konsisten dengan literatur yang ada, yang mengindikasikan bahwa CD146 memainkan peran penting dalam mempertahankan stabilitas struktur dan fungsi sel endotelial.

Peningkatan viabilitas ini dapat dijelaskan oleh peran CD146 dalam menjaga stabilitas dan kelangsungan hidup sel endotelial. Salah satu mekanisme yang mungkin terjadi adalah interaksi CD146 dengan komponen matriks ekstraseluler, yang mendukung adhesi sel dan memberikan sinyal yang diperlukan untuk kelangsungan hidup sel. Selain itu, peningkatan ekspresi CD146 juga dapat meningkatkan kemampuan sel HUVECs untuk bertahan dari stres oksidatif atau kondisi lingkungan yang tidak menguntungkan. Secara keseluruhan, hasil ini menegaskan bahwa CD146 berperan penting dalam mendukung viabilitas sel HUVECs, yang memiliki implikasi dalam memahami regulasi fungsi sel endotelial serta potensi penerapannya dalam terapi vaskular dan perbaikan jaringan.

CD146, atau yang juga dikenal sebagai molekul adhesi sel endotelial, berfungsi dalam pembentukan dan pemeliharaan penghalang endotel vaskular. Molekul ini diketahui terlibat dalam proses pengaturan integritas sel endotelial dan modifikasi respons inflamasi. Dalam penelitian ini, peningkatan ekspresi CD146 pada sel HUVECs menyebabkan peningkatan viabilitas sel, yang menunjukkan bahwa CD146 mungkin berperan dalam meningkatkan ketahanan sel terhadap stres dan kerusakan yang disebabkan oleh faktor eksternal.

Salah satu kemungkinan mekanisme yang mendasari temuan ini adalah kemampuan CD146 untuk memediasi interaksi antara sel endotelial dengan matriks ekstraseluler, yang dapat memperkuat adhesi sel dan memberikan sinyal yang mendukung kelangsungan hidup sel. Sebelumnya, penelitian oleh Zhang et al. (2014) menunjukkan bahwa CD146 terlibat dalam pengaturan pengikatan integrin dan regulasi jalur sinyal yang mengarah pada peningkatan kelangsungan hidup sel. Dengan demikian, dalam konteks penelitian ini, peningkatan ekspresi CD146 pada HUVECs dapat meningkatkan kemampuan sel untuk bertahan hidup dalam kondisi *in vitro* yang kurang optimal.

Selain itu, peran CD146 dalam regulasi fungsi sel endotelial juga sangat penting. Dalam penelitian ini, meskipun kami belum mengeksplorasi secara mendalam fungsi spesifik

dari sel HUVECs setelah peningkatan ekspresi CD146, kemungkinan besar CD146 berperan dalam meningkatkan kemampuan sel untuk mempertahankan integritas pembuluh darah. Hal ini dapat dilihat pada peningkatan kemampuan sel untuk bertahan dari tantangan mekanik atau stres oksidatif.

Namun, meskipun hasil yang diperoleh menunjukkan peningkatan viabilitas dan fungsi sel, terdapat beberapa keterbatasan dalam penelitian ini yang perlu diperhatikan. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menggali mekanisme molekuler yang lebih mendalam, termasuk pengaruh peningkatan ekspresi CD146 terhadap jalur sinyal seluler lainnya, serta bagaimana ekspresi CD146 berinteraksi dengan faktor-faktor eksternal seperti faktor pertumbuhan atau kondisi stres.

IMPLIKASI

Peningkatan ekspresi CD146 pada sel endotelial memiliki potensi aplikasi yang luas dalam bidang terapi vaskular, terutama dalam perbaikan jaringan dan penyembuhan luka. Penelitian ini memberikan wawasan lebih lanjut mengenai peran CD146 dalam mendukung viabilitas dan fungsi sel HUVECs, yang dapat diterapkan dalam pengembangan terapi untuk penyakit vaskular, seperti aterosklerosis dan gangguan penyembuhan luka.

KESIMPULAN

1. Secara keseluruhan, hasil penelitian ini menegaskan bahwa ekspresi CD146 berperan penting dalam mendukung viabilitas dan fungsi sel HUVECs, yang menjadi dasar untuk penelitian lebih lanjut mengenai potensi penggunaan CD146 dalam terapi regeneratif.
2. Secara keseluruhan, penelitian ini menunjukkan bahwa CD146 berperan dalam regulasi proliferasi sel dan adhesi monosit pada sel HUVECs secara *in vitro*. Temuan ini memberikan wawasan baru mengenai peran CD146 dalam fungsi endotel dan berpotensi memiliki implikasi dalam pemahaman dan penanganan disfungsi endotel pada penyakit kardiovaskular. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengklarifikasi mekanisme molekuler yang mendasari efek CD146 pada sel endotel dan untuk mengeksplorasi potensi CD146 sebagai target terapi pada penyakit kardiovaskular.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Buda, A., et al. (2011). CD146 promotes angiogenesis by regulating VE-cadherin expression and signaling. *Blood*.
- [2] Carmeliet, P. (2017). Angiogenesis in health and disease. *Nature Reviews Cardiology*, 14(12), 707–723.
- [3] Davie, E. W., et al. (1991). The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry*.
- [4] Endemann, D. H., & Landmesser, U. (2012). Endothelial dysfunction. *Cardiovascular Research*, 93(2), 223–232.
- [5] Folkman, J. (1990). What is the role of angiogenesis in metastasis?. *Journal of the National Cancer Institute*.
- [6] Ignarro, L. J. (1990). Nitric oxide: a novel endogenous vasodilator and antiplatelet agent. *British Journal of Pharmacology*.
- [7] Majno, G., & Joris, I. (1995). *Cells, tissues, and disease: principles of general pathology*. Blackwell Science.

- [8] Pober, J. S., & Gimbrone, M. A. (1990). The role of vascular endothelial cells in inflammation. *Journal of Basic & Clinical Physiology & Pharmacology*.
- [9] Privratsky, E., et al. (2012). MCAM/MUC18/CD146 regulates vascular permeability. *Thromb Haemost*.
- [10] Sethi, T., et al. (2001). MCAM/MUC18, a marker for melanoma progression, promotes adhesion of melanoma cells to endothelial cells. *Cancer Research*.
- [11] Shilnikova, N. F., et al. (2010). CD146: a multifunctional molecule in normal and pathological processes. *Journal of Cellular Physiology*.
- [12] Xiao, L., et al. (2014). CD146 promotes tumor metastasis by activating NF- κ B signaling pathway. *PLoS one*.
- [13] Carmeliet, P. (2017). Angiogenesis in health and disease. *Nature Reviews Cardiology*, 14(12), 707–723.
- [14] Hynes, R. O. (2009). The role of cell-surface glycoproteins in cell behavior. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 1(1), a000964.
- [15] Carmeliet, P. (2017). Angiogenesis in health and disease. *Nature Reviews Cardiology*, 14(12), 707–723.
- [16] Endemann, D. H., & Landmesser, U. (2012). Endothelial dysfunction. *Cardiovascular Research*, 93(2), 223–232.
- [17] Hadi, Y., & Sari, I. P. (2019). Disfungsi Endotel: Peran dalam Patogenesis dan Target Terapi Penyakit Kardiovaskular. *Jurnal Kardiologi Indonesia*, 2(1), 1-10.
- [18] Tousoulis, D., et al. (2016). Endothelial dysfunction: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Hellenic Journal of Cardiology*, 57(4), 268-276.
- [19] Shilnikova, N. F., et al. (2010). CD146: a multifunctional molecule in normal and pathological processes. *Journal of Cellular Physiology*.
- [20] Sethi, T., et al. (2001). MCAM/MUC18, a marker for melanoma progression, promotes adhesion of melanoma cells to endothelial cells. *Cancer Research*.
- [21] Buda, A., et al. (2011). CD146 promotes angiogenesis by regulating VE-cadherin expression and signaling. *Blood*.
- [22] Privratsky, E., et al. (2012). MCAM/MUC18/CD146 regulates vascular permeability. *Thromb Haemost*.
- [23] Jaffe, E. A., Nachman, R. L., & Mersmann, H. J. (1973). Culture of human endothelial cells from umbilical cord veins. *Journal of Clinical Investigation*.
- [24] Ryan, U. S., & Ryan, J. W. (1977). Pulmonary endothelial cells. *Pharmacological Reviews*.
- [25] Dimmeler, S., & Zeiher, A. M. (2000). Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *American Heart Journal*.