



7002-10. LA HORMONA METABÓLICA NESFATINA-1 PREVIENE LA APOPTOSIS EN CARDIOMIOCITOS EN CULTIVO. IDENTIFICACIÓN DE ERBB4 COMO UN POSIBLE MEDIADOR DE NESFATINA-1 MEDIANTE EL ANÁLISIS DE *MICROARRAYS*

Sandra Feijoo Bandín¹, Diego Rodríguez Penas¹, Vanessa García Rúa¹, Esther Roselló Lleti², Manuel Portolés Sanz², Miguel Rivera², José Ramón González-Juanatey³ y Francisca Lago Paz¹ del ¹Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela (A Coruña), ²Hospital Universitario La Fe, Valencia y ³Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña).

Resumen

Introducción: La nesfatina-1, una nueva hormona metabólica, es un regulador integral de la homeostasis energética y un coadyuvante de la insulina. Hasta la fecha no se conoce un receptor funcional para nesfatina-1. Anteriormente hemos demostrado que la nesfatina-1 se sintetiza y se secreta por los cardiomiocitos, donde induce la captación de glucosa y la fosforilación de ERK1/2. En este estudio hemos investigado sus posibles mecanismos de acción intracelulares y su efecto sobre la apoptosis.

Métodos: Se evaluó la expresión del genoma completo de rata utilizando el *microarray* Gene Rat 1,0 ST (Affymetrix, EEUU) en cardiomiocitos neonatales de rata tratados con nesfatina-1. Se utilizó la técnica de *western blot* para identificar las posibles vías de señalización de nesfatina-1 en los cardiomiocitos en cultivo. Se utilizó citometría de flujo, ensayos de proliferación celular (MTT) y tinción vital con el colorante Hoechst para determinar el efecto de nesfatina-1 sobre la apoptosis inducida por citarabina (AraC) en HL-1 y cardiomiocitos neonatales de rata en cultivo.

Resultados: El análisis de *microarray* mostró que el tratamiento con nesfatina-1 a una dosis de 1 μ M durante 6 horas (n = 3) induce la vía de señalización de ErbB4 en cardiomiocitos neonatales de rata (p: 0,013). Sin embargo, la inhibición de ErbB4 usando el agente AG1478 no revierte la fosforilación de ERK1/2 inducida por nesfatina-1 (n = 6). El análisis de *microarray* también mostró que la nesfatina-1 modifica la regulación de las vías de apoptosis (p: 0,036). Se observó que la nesfatina-1 es capaz de proteger a los cardiomiocitos de los efectos proapoptóticos del AraC en HL-1 (n = 8, p: 0,0148) y en cardiomiocitos neonatales de rata (n = 8, p: 0,0148), mientras que el tratamiento con nesfatina-1 a dosis de 10 nM-1.000 nM durante 6-12 h no modificó la proliferación celular (n = 6), así como tampoco los niveles basales de apoptosis tras 24 h de tratamiento (n = 5).

Conclusiones: La nesfatina-1 induce la vía de señalización ErbB4 en cardiomiocitos neonatales de rata. Sin embargo, ErbB4 no parece ser un receptor funcional para los efectos intracelulares de nesfatina-1. La nesfatina-1 también modifica la regulación de las vías de apoptosis en cardiomiocitos y disminuye el efecto apoptótico de AraC en HL-1 y cardiomiocitos neonatales de rata.