



6001-13. CONCENTRACIONES FISIOLÓGICAS DE ESTRADIOL INDUCEN UN PERFIL VASCULOPROTECTOR EN CÉLULAS ENDOTELIALES HUMANAS

Agua Sobrino, Pilar Oviedo, Susana Novella, Carlos Bueno, Andrés Laguna Fernández, Elena Monsalve, Carlos Hermenegildo Caudevilla, Fundación de Investigación-INCLIVA y Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario, Valencia y Departamento de Fisiología de la Universidad de Valencia, Valencia.

Resumen

Antecedentes y objetivos: Diversos datos clínicos, epidemiológicos y experimentales demuestran la importancia de los estrógenos sobre la función endotelial. Con frecuencia, los efectos del estradiol (E2) en el endotelio se han estudiado de forma parcial. Nuestro objetivo es identificar nuevas rutas modificadas por E2 en células endoteliales, mediante la utilización de microarrays de ADN.

Métodos: El ARNc, obtenido a partir del ARN total de células endoteliales procedentes de vena umbilical humana (HUVEC) control y expuestas a 1 nM E2 durante 24 h, fue hibridado en Human Genome U133 Plus 2.0 arrays (Affymetrix). Sólo se analizaron los genes cuya expresión génica cambió más de 1.8 veces. Los resultados se validaron por RT-PCR e inmunodetección. La repercusión de estos cambios sobre la función endotelial se analizó por HPLC y ELISA.

Resultados: El E2 indujo un cambio $\geq 1,8$ en 263 genes. El análisis de componentes principales y con clusters jerárquicos revelaron que concentraciones fisiológicas de E2 inducen cambios significativos en la expresión génica de HUVEC. La mayor red regulada por E2, centrada en TGFB1, con 33 genes modificados, destaca por su importancia cardiovascular. La confirmación por RT-PCR e inmunodetección se centró en genes de relevancia vascular: COX-1, DDAH-2, PLA2G4-B y DHCR7 fueron aumentados, mientras que COX-2, DDAH-1 y PLA2G4A permanecieron inalterados. Estos cambios indujeron cambios funcionales, incrementando la producción de sustancias vasoactivas (prostaciclina y óxido nítrico).

Conclusiones: Se han identificado nuevos mecanismos vasculares y rutas de señalización modificadas por E2 que podrían contribuir al entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos de las enfermedades cardiovasculares y que refuerzan la importancia del E2 en la función cardiovascular.