



6000-2. EFECTO PROTECTOR DE FLUTAMIDA SOBRE LA APOPTOSIS INDUCIDA EN CÉLULAS CARDIACAS

Mari Carmen Asensio López, Jesús Sánchez Mas, Domingo Andrés Pascual Figal, Sergio Abenza Camacho, María Teresa Pérez Martínez, Iris P. Garrido Bravo, Mariano Valdés Chávarri y Antonio Lax Pérez del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Resumen

Antecedentes y objetivos: Mientras que testosterona media efectos proapoptóticos en el cardiomiocito vía receptor de andrógenos, resultados recientes han demostrado efectos beneficiosos de testosterona vía mecanismos no genómicos e independientes del receptor de andrógenos. En este trabajo hemos evaluado si flutamida, inhibidor competitivo de la unión de testosterona al receptor de andrógenos, es capaz de reproducir los efectos beneficiosos de testosterona.

Métodos: La línea celular cardiaca H9c2 se sometió a estrés hiperosmótico mediante tratamiento con sorbitol (0,6 M, SOR). El daño celular inducido se caracterizó mediante análisis de viabilidad celular y marcadores de apoptosis: fragmentación de ADN y actividad de caspasa 3, 8 y 9. La implicación de la señalización SAPK/JNK y ERK también fue evaluada. Flutamida (10 μ M, F) se administró sola o 30 minutos antes de la adición de sorbitol.

Resultados: El tratamiento de las células H9c2 con sorbitol disminuyó de forma tiempo dependiente el porcentaje de viabilidad celular e incrementó la fragmentación del ADN y la actividad de caspasas. El tiempo de exposición al sorbitol seleccionado para el estudio fue de 3h. El pretratamiento con flutamida previno la apoptosis inducida por sorbitol al atenuar la disminución de la viabilidad celular inducida por sorbitol ($71,6 \pm 6,5\%$ vs $52,6 \pm 3,15\%$, F+SOR vs SOR, $p < 0,05$) y bloquear la activación de caspasa 3 ($0,5 \pm 0,11$ respecto SOR, $p < 0,01$), caspasa 8 ($0,3 \pm 0,01$ respecto SOR, $p < 0,01$) y caspasa 9 ($0,6 \pm 0,08$ respecto SOR, $p < 0,01$). Además, la exposición de las células al sorbitol incrementó la activación de SAPK/JNK y disminuyó la activación de ERK. Estos efectos fueron de nuevo bloqueados por el pretratamiento con flutamida, tanto la activación de SAPK/JNK ($0,74 \pm 0,04$ respecto SOR, $p < 0,01$) como la inhibición de ERK ($0,95 \pm 0,03$ vs $0,61 \pm 0,01$ respecto control, F+SOR vs SOR, $p < 0,01$).

Conclusiones: Además de la capacidad de flutamida de bloquear los efectos proapoptóticos de testosterona, nuestros resultados sugieren por primera vez efectos beneficiosos adicionales para la flutamida sobre las células cardiacas al bloquear la apoptosis mediante mecanismos no genómicos.