

PAPEL DEL RECEPTOR S1P SOBRE EL ESTRÉS OXIDATIVO MITOCONDRIAL EN CULTIVO NEURONAL

¹Valverde, N., ¹Lara, E., ²Gil, A., ²de Luque, V., ³Boraldi, F., ²Pavía, J., ²Fernandez O., ^{2*}Martin-Montañez, E., ^{1*}García-Fernández, M.

¹*Department of Human Physiology, Faculty of Medicine. Malaga University. Malaga. Spain*

²*Department of Pharmacology and Paediatrics, Faculty of Medicine. Malaga University. Malaga. Spain*

³*Department of Life Sciences, University of Modena e Reggio Emilia. Modena. Italy*

*igf@uma.es; emartinm@uma.es

Introducción: Fingolimod, fármaco inmunomodulador, presenta propiedades neuroprotectoras que podrían promover la recuperación de la función cognitiva en enfermedades neurodegenerativas. El estrés oxidativo parece tener un papel fundamental en la patogénesis de dichas enfermedades, siendo la mitocondria una de las fuentes más importantes de especies reactivas de oxígeno (ROS).

Objetivo: Determinar la implicación del receptor S1P en los efectos neuroprotectores mostrados por fingolimod fosfato (FP), forma activa de fingolimod, en un modelo celular de estrés oxidativo mitocondrial inducido por menadiona (Vitk3).

Material y métodos: La línea celular SN4741 (70-80 % confluencia), se utilizó como control o se trató con Vitk3 15 μ M en presencia o ausencia de FP 50 nM o FP 50 nM + W123 10 μ M (antagonista S1P) durante 4 horas para estudiar: niveles de ROS mitocondrial según el marcaje de la producción de anión superóxido (O_2^-); activación de caspasa-3; niveles de tioles totales (TTLs); marcadores mitocondriales (potencial de membrana mitocondrial-PMM-, actividad citocromo c oxidasa-COX- y consumo de oxígeno-OCR-). Las diferencias estadísticas se determinaron usando ANOVA de un factor.

Resultados: W123 revierte parcialmente el efecto protector de FP sobre muerte celular programada, desencadenada por aumento de ROS ($p < 0,05$) y consumo de reserva de antioxidante ($p < 0,05$). El efecto de FP sobre los marcadores mitocondriales PMM, actividad COX y OCR es abolido con W123 ($p < 0,05$).

Conclusión: El receptor S1P está implicado en gran parte de los efectos protectores de FP, indicando un papel fundamental de S1P en el mantenimiento de la homeostasis mitocondrial.

Proyecto financiado por Novartis Farmacéutica SA (PS13/14).