



6030-335. MECANISMO MOLECULAR DE ACCIÓN DE NICORANDIL COMO PROTECTOR DEL DAÑO OXIDATIVO INDUCIDO POR DOXORUBICINA EN CARDIOMIOCITOS DERIVADOS DE AURÍCULA

María del Carmen Asensio López¹, Fernando Soler Pardo², Jesús Sánchez Más¹, Domingo Andrés Pascual Figal¹, Francisco Fernández Belda² y Antonio Manuel Lax Pérez¹ del ¹Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia) y ²Departamento de Bioquímica y Biología Molecular A; Universidad de Murcia, Espinardo (Murcia).

Resumen

Introducción y objetivos: Conocer si el fármaco antianginoso nicorandil protege del daño oxidativo inducido por doxorubicina en cardiomiocitos y estudiar su mecanismo de acción.

Métodos: Se utilizaron cardiomiocitos HL-1 derivados de aurícula de ratón que se contraen de forma espontánea y mantienen el fenotipo adulto. La producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y de óxido nítrico (NO) se evaluó utilizando cultivos de células en monocapa y sondas fluorescentes apropiadas. La actividad NADPH oxidasa mitocondrial (mitoNOX) se midió, tras aislar la fracción subcelular, mediante ensayo de quimioluminiscencia siguiendo la oxidación de lucigenina.

Resultados: La actividad mitoNOX se inhibe por apocinina y no por L-NAME mientras que la actividad óxido nítrico sintasa (NOS) se inhibe por L-NAME y no por apocinina. Nicorandil inhibe parcialmente la actividad mitoNOX y provoca activación de NOS. La inhibición total de mitoNOX por apocinina produce inhibición completa de la producción de ROS inducida por doxorubicina 5 μ M mientras que la inhibición completa de NOS por L-NAME no afecta a la producción de ROS. La actividad NOS se inhibe progresivamente al aumentar la concentración de doxorubicina. El efecto de doxorubicina se debe a la oxidación del cofactor de NOS tetrahidrobiopterina que provoca el desacoplamiento de NOS. La inhibición/desacoplamiento de NOS por doxorubicina se recupera en presencia de nicorandil o añadiendo tetrahidrobiopterina en exceso para desplazar al cofactor oxidado dihidrobiopterina. Nicorandil previene totalmente la aparición de ROS cuando los cardiomiocitos se exponen a doxorubicina. El efecto protector de nicorandil frente a ROS desaparece al incubar en presencia de 5-hidroxidecanoato.

Conclusiones: La acción de nicorandil protege parcialmente frente a la producción de ROS a través de mitoNOX pero favorece la producción de ROS a través de NOS desacoplado si bien el daño oxidativo que genera es despreciable en la ventana de tiempo estudiada (3h). El potente daño oxidativo que produce doxorubicina en cardiomiocitos se elimina totalmente cuando nicorandil activa la entrada de K⁺ a la mitocondria a través del canal de K⁺ sensible a ATP. La eliminación del daño oxidativo es un componente esencial en la respuesta cardioprotectora del fármaco.