



4021-7. METFORMINA PROTEGE CONTRA LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR DOXORRUBICINA A TRAVÉS DE LA SUPER-REGULACIÓN DE LA CADENA PESADA DE LA FERRITINA (FHC)

María del Carmen Asensio López, Antonio Manuel Lax Pérez, Domingo Andrés Pascual Figal, Sergio Abenza Camacho, María Teresa Pérez Martínez, Mariano Valdés Chávarri y Jesús Sánchez Más del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia).

Resumen

Introducción y objetivos: El uso de doxorubicina (Dox) está limitado por su elevada cardiotoxicidad. Se sabe que el hierro juega un importante papel en el daño oxidativo inducido por Dox y en el desarrollo a insuficiencia cardíaca. Aunque metformina (M) protege contra el daño celular inducido por Dox, los mecanismos aún no están claros. En este estudio mostramos que M protege contra la cardiotoxicidad inducida por Dox a través del incremento de expresión de la cadena pesada de la ferritina (FHC) vía NF- κ B.

Métodos: La línea celular HL-1 se trató con M 4 mM, dox 5 μ M o una combinación de ambos. El daño celular se evaluó mediante ensayos de viabilidad celular (MTT) y de actividad de las enzimas catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx) y superóxido dismutasa (SOD). La implicación de FHC y NF- κ B se determinó por el uso de siRNAs y un inhibidor específico (SN50). Los niveles de mRNA y proteína se determinaron por medio de RT-PCR y Transferencia Western.

Resultados: La adición de M, aumentó los niveles de ARNm y proteína para FHC en forma tiempo dependiente, que fueron significativos tras 6 ($1,5 \pm 0,02$; respecto al control) y 15 h de tratamiento ($2,2 \pm 0,15$; respecto al control), respectivamente. Asimismo, M indujo la translocación de NF- κ B a la fracción nuclear, de manera tiempo dependiente, y fue significativa tras 15 min de tratamiento ($2,5 \pm 0,32$; respecto al control). El tratamiento con Dox (15h) disminuyó el porcentaje de viabilidad celular ($37,1 \pm 5,94\%$), CAT ($50,6 \pm 4,27\%$), GPx ($22,32 \pm 1,66\%$) y SOD ($65,0 \pm 5,32\%$, $EC_{50} = 1,5 \pm 0,04$ vs $EC_{50} = 0,6 \pm 0,03$, Dox vs control). El pretratamiento con M (24 h) atenuó la disminución de la viabilidad ($73,4 \pm 9,1\%$) y la inhibición de CAT ($83,0 \pm 3,62\%$), GPx ($81,86 \pm 3,22\%$) y SOD ($89,0 \pm 6,36\%$, $EC_{50} = 0,7 \pm 0,05$) inducida por Dox. La regulación positiva de FHC inducida M se redujo claramente por la preincubación con SN50. Además, el tratamiento de las células con siRNAs para FHC o SN50 disminuyó el efecto cardioprotector de M sobre la viabilidad ($37,4 \pm 5,22\%$, siFHC + M + Dox, $32,23 \pm 4,87\%$, SN50 + M + Dox), CAT ($48,7 \pm 4,35\%$, siFHC + M + Dox, $52,4 \pm 4,83\%$, SN50 + M + Dox), GPx ($30,83 \pm 12,05\%$, siFHC + M + Dox, $22,33 \pm 6,90\%$, SN50 + M + Dox) y SOD ($67,0 \pm 6,98\%$, $EC_{50} = 1,4 \pm 0,04$, siFHC + M + Dox, $75,4 \pm 2,76\%$, $EC_{50} = 1,2 \pm 0,04$, SN50 + M + Dox).

Conclusiones: Este estudio identifica por primera vez el papel de NF- κ B y FHC como principales mediadores del efecto cardioprotector de M frente a la cardiotoxicidad inducida por Dox.