Rev Esp Cardiol. 2013;66 Supl 1: 79

Revista Española de Cardiología

4011-2. CADENA PESADA DE LA FERRITINA (FHC): PRINCIPAL MEDIADOR EN LA CARDIOPROTECCIÓN DE METFORMINA FRENTE AL DAÑO INDUCIDO POR DOXORRUBICINA

María del Carmen Asensio-López, Antonio Manuel Lax Pérez, Domingo Pascual-Fidal, María Teresa Pérez-Martínez, Francisco Pastor, Sergio Abenza y Jesús Sánchez-Más del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar (Murcia).

Resumen

Introducción y objetivos: Doxorrubicina (Dox) es un antibiótico empleado en quimioterapia cuyo uso está limitado por su elevada cardiotoxicidad. El daño inducido por Dox en el cardiocito implica incremento de hierro (Fe) libre y subsecuente daño oxidativo. Se ha demostrado que metformina (M), mediante la inducción de la cadena pesada de la ferritina (FHC) es capaz de proteger frente a la muerte inducida por Dox en el cardiocito. Este estudio ha evaluado si M al incrementar FHC es capaz de revertir el efecto que Dox ejerce sobre la homeostasis del Fe y el estrés oxidativo en el cardiocito.

Métodos: La línea celular de cardiocitos adultos de ratón (HL-1) se trató con M 4 mM, Dox 5 ?M o una combinación de ambos. El nivel de Fe libre citosólico y mitocondrial se cuantificó por fluorimetría, de manera que una pérdida de fluorescencia se corresponde con incremento de Fe libre. Los niveles de especies con oxígeno reactivo (ROS) se evaluaron por citometría de flujo usando la sonda fluorescente H(2)DCFDA. La implicación de FHC se determinó usando siRNA. Cada valor se ha referido al control y se ha expresado como media ± desviación estándar.

Resultados: Al comparar con el control, el tratamiento con Dox incrementó de forma tiempo dependiente los niveles de Fe libre mitocondrial y citosólico. Dichos incrementos fueron significativos a las 6h de tratamiento con Dox: 0,4 ± 0,03, $p < 0,001$ para Fe mitocondrial y 0,3 ± 0,05, $p < 0,001$ para Fe citosólico. Dox incrementó los niveles de ROS con una cinética similar, con un incremento significativo a las 6 h de tratamiento (1,6 ± 0,2, $p < 0,01$). El pretratamiento con M (24h antes de la adición de Dox) atenuó significativamente el aumento de Fe libre citosólico y mitocondrial inducido por Dox (0,8 ± 0,02, $p < 0,05$ y 0,9 ± 0,1, $p < 0,01$, respectivamente) y evitó el aumento de ROS (0,9 ± 0,04, $p < 0,001$). El silenciamiento previo de la expresión de FHC mediante siRNAs específicos, bloqueó el efecto protector inducido por el M sobre los niveles de Fe citosólico (0,4 ± 0,02, $p < 0,01$) y mitocondrial (0,3 ± 0,03, $p < 0,001$) y bloqueó el efecto protector de M sobre el incremento de ROS inducido por Dox (1,5 ± 0,1, $p < 0,01$).

Conclusiones: Este estudio demuestra por primera vez que M, a través de la inducción de FHC, previene la alteración de la homeostasis del hierro y el daño oxidativo inducido por Dox en el cardiomiocito.