



6029-371. METFORMINA PROTEGE A TRANSPORTADORES DE Ca^{2+} IMPLICADOS EN EL CICLO CONTRACCIÓN-RELAJACIÓN DEL MÚSCULO CARDIACO FRENTE AL DAÑO OXIDATIVO DE DOXORRUBICINA

María del Carmen Asensio-López¹, Fernando Soler-Pardo², Jesús Sánchez-Más¹, Sergio Abenza-Camacho¹, Francisco Pastor¹, Domingo Andrés Pascual-Figal¹, Francisco Fernández-Belda² y Antonio Lax Pérez¹ del ¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia y ²Universidad de Murcia.

Resumen

Objetivos: Caracterizar el efecto protector de metformina sobre el daño que produce el agente cardiotóxico doxorubicina (Dox) en transportadores de Ca^{2+} implicados en el ciclo cardiaco.

Métodos: El modelo experimental consistió en cardiomiocitos HL-1 derivados de aurícula de ratón que se contraen de forma espontánea y mantienen el fenotipo adulto. Células cultivadas en monocapa y cargadas con sondas fluorescentes se utilizaron para evaluar la señal citosólica de Ca^{2+} inducida por cafeína, la localización intracelular de Dox y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS). La activación de la quinasa II de proteínas dependiente de Ca^{2+} /calmodulina (CaMKII) se estudió mediante la técnica de Western blot. La identificación de metformina y productos derivados se realizó mediante cromatografía líquida de alta presión y espectrometría de masas.

Resultados: El tratamiento con Dox 5 μ M produce estrés oxidativo que daña a los transportadores intracelulares de Ca^{2+} receptor de rianodina e intercambiador Na^{+} - Ca^{2+} . La presencia de Dox genera ROS y activa por fosforilación a CaMKII. La localización subcelular de Dox y la formación de ROS son mitocondriales tal como indican las señales fluorescentes de MitoTracker[®] y diclorofluoresceína y el efecto inhibidor de mitoTEMPO. La preincubación de células con metformina, antes de añadir Dox, impide la producción de ROS, la activación de CaMKII y evita el daño oxidativo de Dox sobre los transportadores intracelulares de Ca^{2+} . Metformina también evita la producción de ROS inducida por H_2O_2 o Fe^{3+} . La protección que ejerce metformina es temporal aumentando el período de protección al aumentar la concentración del fármaco. Metformina se consume cuando protege de Dox generando varios productos derivados.

Conclusiones: El daño oxidativo que produce Dox sobre el receptor de rianodina y el intercambiador Na^{+} - Ca^{2+} puede evitarse por la presencia de metformina que actúa retirando ROS al tiempo que se consume. Los beneficios cardiovasculares de metformina pueden explicarse por su actividad antioxidante junto con el conocido efecto sobre la quinasa activada por AMP.