



4002-2. METFORMINA PROTEGE AL CARDIOMIOCITO DEL ESTRÉS OXIDATIVO INDUCIDO POR DOXORRUBICINA: IMPLICACIÓN DEL SISTEMA CARDIACO DE ADIPONECTINA

Mari Carmen Asensio López, Jesús Sánchez Mas, Domingo Andrés Pascual Figal, Sergio Abenza Camacho, María Teresa Pérez Martínez, Francisco J. Pastor Pérez, Mariano Valdés Chávarri y Antonio Lax Pérez del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Resumen

Antecedentes y Objetivos: El uso de doxorubicina como agente antitumoral se ve limitado por su elevada cardiotoxicidad que desencadena la pérdida progresiva de cardiomiocitos y fallo cardíaco. Se sabe que metformina protege al cardiomiocito del estrés oxidativo inducido por otros agentes oxidantes y es capaz de modular la expresión cardíaca de adiponectina y sus receptores (adipoR1 y adipoR2). En este trabajo hemos evaluado si metformina protege al cardiomiocito del daño celular inducido por doxorubicina y si la señalización de adiponectina está implicada.

Métodos: La línea celular HL-1 de cardiomiocitos adultos de ratón se trató con metformina, doxorubicina o una combinación de ambos. El daño celular inducido por doxorubicina se caracterizó mediante ensayos de viabilidad celular (MTT) y ensayos de actividad de las enzimas antioxidantes catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx) y superóxido dismutasa (SOD). El papel de los receptores de adiponectina se determinó mediante silenciamiento de su expresión vía siRNA. Cada valor se expresa como porcentaje respecto al control (100%).

Resultados: El tratamiento de los cardiomiocitos HL-1 con doxorubicina ($5 \mu\text{M}$, 15h) disminuyó la viabilidad celular ($40 \pm 6,8\%$, $p < 0,001$), actividad CAT ($52 \pm 2,2\%$, $p < 0,01$), actividad GPx ($10 \pm 0,9\%$, $p < 0,001$) y actividad SOD ($63 \pm 1,9\%$, $\text{EC}_{50} \pm 1,1$ vs $\text{EC}_{50} \pm 0,6$, doxorubicina vs control). El pretratamiento con metformina (4 mM, 24 h) atenuó el descenso en la viabilidad celular ($72 \pm 1,8\%$, $p < 0,05$) y la inhibición de CAT ($82 \pm 1,5\%$, $p < 0,01$), GPx ($70 \pm 7,1\%$, $p < 0,001$) y SOD ($99 \pm 1,2\%$, $\text{EC}_{50} \pm 0,6$) inducidos por doxorubicina. El silenciamiento de la expresión de adipoR1 o adipoR2 revirtió los efectos inducidos por metformina sobre la viabilidad celular ($29 \pm 2,1\%$ o $28 \pm 1,9\%$, respectivamente), actividad CAT ($50 \pm 1,2\%$ o $52 \pm 0,7\%$), actividad GPx ($24 \pm 1,8\%$ o $23 \pm 0,3\%$) y actividad SOD ($71 \pm 1,3\%$, $\text{EC}_{50} \pm 1,1$ o $70 \pm 1,5\%$, $\text{EC}_{50} \pm 1,1$). Resultados similares se obtuvieron en ensayos de cotransfección con siRNAs para adipoR1 y adipoR2.

Conclusiones: En resumen, nuestro estudio propone por primera vez a la metformina como potencial agente protector frente a la cardiotoxicidad asociada al uso de doxorubicina y señala al sistema cardíaco de adiponectina como principal mecanismo implicado en este efecto beneficioso.