



Revista Española de Cardiología



6005-229. METFORMINA PREVIENE LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR DOXORRUBICINA A TRAVÉS DE LA ESTABILIZACIÓN MITOCONDRIAL

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

Resumen

Introducción y objetivos: El uso de doxorubicina (Dox) ve limitado por su elevada cardiotoxicidad. El daño cardíaco inducido por Dox implica la liberación de radicales libres, alteración en la homeostasis del hierro y disfunción mitocondrial. Metformina (M) protege contra el estrés oxidativo y apoptosis inducida por Dox en cardiomiocitos a través de la inducción de la cadena pesada de la ferritina (FHC) vía NF- κ B. Este estudio evalúa el papel de FHC y NF- κ B en la cardioprotección de M frente al daño mitocondrial inducido por Dox.

Métodos: Células cardíacas HL-1 se trataron con M 4 mM (24h), Dox 5 μ M (15h), o una combinación de ambos. El efecto de la Dox sobre la función mitocondrial se evaluó por análisis de la actividad del complejo I mediante ELISA, síntesis de ATP mediante HPLC y medida del potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\psi_m$) por citometría de flujo. La apoptosis se caracterizó midiendo la liberación de citocromo c y la activación de caspasa 3 mediante transferencia Western. La implicación de FHC y NF- κ B se determinó mediante el uso de siRNAs. Cada valor se ha expresado como porcentaje medio referido al control $\pm$ desviación estándar.

Resultados: El tratamiento con Dox causó una disminución de la función mitocondrial, caracterizada por una depresión de la actividad del complejo I ($28 \pm 9\%$), disminución del $\Delta\psi_m$ ($16 \pm 4\%$) y disminución de los niveles de ATP ($50 \pm 5\%$). El pretratamiento con M, previno la inhibición de la actividad del complejo I ($89 \pm 14\%$), la disminución del $\Delta\psi_m$ ($82 \pm 10\%$) y el descenso de ATP ($130 \pm 6\%$). El silenciamiento previo de la expresión de FHC o NF- κ B mediante siRNAs bloqueó el efecto cardioprotector de M en cuanto a actividad del complejo I ($23 \pm 5\%$ o $25 \pm 9\%$), $\Delta\psi_m$ ($23 \pm 12\%$ o $22 \pm 3\%$) y producción de ATP ($57 \pm 5\%$ o $62 \pm 1\%$). El tratamiento de las células con Dox indujo la liberación de citocromo c y la subsecuente activación de caspasa 3, efectos que también fueron bloqueados por el pretratamiento con M. De nuevo, el silenciamiento previo de FHC o NF- κ B bloqueó el efecto preventivo de M sobre la liberación de citocromo c y activación de caspasa 3 inducida por Dox.

Conclusiones: Este estudio demuestra que FHC y NF- κ B ejercen un papel principal en la cardioprotección mitocondrial inducida por M ante el daño inducido por Dox y sugiere que las estrategias terapéuticas basadas en la modulación de FHC podrían proteger al cardiomiocito de la disfunción mitocondrial inducida por Dox.