



6005-230. TRANSPORTADORES INTRACELULARES DE Ca^{2+} IMPLICADOS EN LA CONTRACCIÓN MUSCULAR COMO DIANAS CARDIOTÓXICAS DE DOXORRUBICINA

María del Carmen Asensio-López¹, Antonio Manuel Lax Pérez¹, Jesús Sánchez-Más¹, Fernando Soler², Domingo Pascual-Figal¹ y Francisco Fernández-Belda² del ¹Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia y ²Universidad de Murcia.

Resumen

Introducción y objetivos: Doxorubicina (Dox) es un agente antitumoral eficaz en un amplio espectro de neoplasias, aunque el tratamiento crónico está asociado con miocardiopatías relacionadas con alteraciones en el control del Ca^{2+} intracelular. Este estudio ha evaluado el efecto cardiotóxico de Dox sobre los transportadores intracelulares de Ca^{2+} que intervienen en la sístole-diástole del corazón.

Métodos: El modelo experimental utilizado ha sido la línea celular HL-1 derivada de miocitos auriculares de ratón, que conserva las características fenotípicas de cardiomiocitos adultos. Esta línea celular se trató con Dox 5 μ M. Las medidas se realizaron usando técnicas de fluorescencia y células crecidas en monocapa cargadas con sondas fluorescentes específicas para determinar: flujos de Ca^{2+} generados por la descarga del retículo sarcoplásmico, producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) inducida por Dox y evolución del potencial de membrana interna mitocondrial ($\Delta\psi_m$).

Resultados: Los principales transportadores de Ca^{2+} implicados en la relajación muscular de estas células son la Ca^{2+} -ATPasa de retículo sarcoplásmico con una contribución del 70% y el intercambiador Na^{+} - Ca^{2+} con un 18%. El tratamiento de las células con Dox aumentó la concentración citosólica de Ca^{2+} en reposo y ralentizó la caída del pico de Ca^{2+} inducido por cafeína. La aparición de estos efectos se produjo a los 15-30 min de tratamiento y se observó un aumento progresivo con el tiempo. El tratamiento con Dox también provocó su acumulación en el interior de las mitocondrias y la producción de ROS. No se observó ningún efecto sobre el potencial de membrana mitocondrial. La incubación de las células con tetracaína 1 mM o melatonina 100 μ M, antes de la adición de Dox, previno la aparición de ROS y protegió frente al efecto de Dox sobre el flujo de retirada de Ca^{2+} del citosol.

Conclusiones: El receptor de rianodina (canal intracelular de Ca^{2+}) y el intercambiador Na^{+} - Ca^{2+} son unas de las primeras dianas que se afectan por el tratamiento con Dox. El efecto que produce Dox sobre los transportadores intracelulares de Ca^{2+} es debido al estrés oxidativo. El conocimiento de los mecanismos implicados en el desarrollo de alteraciones en la homeostasis intracelular del Ca^{2+} ofrece nuevas aproximaciones en la aparición de terapias racionales innovadoras.