



Universidad de
Oviedo



Universidad de Oviedo

**Instituto universitario de Oncología del Principado de
Asturias**

Máster en Biomedicina y Oncología Molecular

**“Efectos agudos de doxorrubicina sobre el metabolismo
de poliaminas endógenas en tejido cardíaco aislado de
ratón”**

Autora: María Moreno-Luque Brey

Fecha: Julio 2018

Trabajo Fin de Máster

ÍNDICE

Resumen	4
1. Introducción.	5
1.1. Quimioterapia anticancerosa. Antraciclinas.	6
1.2. Cardiotoxicidad por tratamientos oncológicos.	6
1.3. Cardiotoxicidad por antraciclinas	8
1.4. Diagnóstico de la cardiotoxicidad por agentes quimioterápicos.	10
1.5. Terapias contra la cardiotoxicidad.	11
1.6. Poliaminas en procesos proliferativos e hipertróficos.	12
2. Hipótesis y objetivos.....	15
3. Material y métodos	18
3.1. Animales utilizados.	19
3.2. Preparación de las aurículas aisladas de ratón.....	19
3.3. Realización de los experimentos en aurículas aisladas de ratones.....	20
3.4. Determinación de poliaminas mediante cromatografía líquida (HPLC).	21
3.5. Fármacos	22
3.6. Análisis de datos.	22
4. Resultados	24
4.1. Estudio de la motilidad de las aurículas izquierdas aisladas de ratón.....	25
4.2. Efecto de la incubación con de las preparaciones en la copa de órgano aislado sobre los valores de poliaminas en aurículas izquierdas aisladas de ratones	26
4.3. Efecto de la doxorubicina (10 μ M) sobre aurículas izquierdas aisladas de ratones.	26
4.4. Efecto de la incubación con doxorubicina (10 μ M) sobre los valores de poliaminas en aurículas izquierdas aisladas de ratones	27

4.5.Efecto del DFMO (3 mM) en aurículas izquierdas aisladas de ratón.....	28
4.6.Efecto de la espermidina (3 mM) en aurículas izquierdas aisladas de ratón.	29
4.7. Efecto de la doxorubicina (10 μ M) en presencia de DFMO (3 mM) en aurículas izquierdas aisladas de ratón.. ..	29
4.8. Efecto de la doxorubicina (10 μ M) en presencia de espermidina (3 mM) en aurículas izquierdas aisladas de ratón.. ..	30
4.9. Efecto de la incubación con DFMO (3 mM) y espermidina (3 mM) sobre los valores de poliaminas en aurículas izquierdas aisladas de ratones, y su efecto sobre las modificaciones producidas por doxorubicina (10 μ M)... ..	31
4.10. Estudio de la motilidad de las aurículas derechas aisladas de ratón... ..	32
5. Discusión.....	35
6. Conclusiones.....	39
7. Bibliografía.....	40

Resumen.

El tratamiento quimioterápico en el cáncer ha aumentado considerablemente la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, la eficacia puede verse limitada por producir una amplia variedad de efectos adversos, entre los que se incluye la cardiotoxicidad. La cardiotoxicidad puede evolucionar con mal pronóstico, por lo que es importante conocer los mecanismos moleculares de estos efectos con el fin de predecirlos precozmente y diseñar estrategias de prevención.

Las poliaminas son una familia de compuestos de bajo peso molecular que se encuentran en las células eucariotas y se sintetizan a partir de ornitina mediante el enzima ornitina decarboxilasa (OCD), dando lugar a putrescina, espermidina y espermina en reacciones sucesivas. Las funciones de las poliaminas son múltiples y variadas, estando implicadas en procesos de desarrollo y proliferación celular, así como en los mecanismos de protección frente a isquemia miocárdica y en la fisiopatología de la hipertrofia cardíaca.

Con el fin de comprobar si las poliaminas podrían estar relacionadas con los efectos cardiotóxicos producidos por la doxorrubicina, se usó como modelo de estudio la aurícula aislada de ratón y la determinación mediante HPLC de las posibles modificaciones de las mismas.

Los resultados muestran una disminución significativa de las variables estudiadas tanto en controles como en presencia de doxorrubicina (10 μ M), así como una antagonización parcial de dicha disminución en presencia de DFMO (3 mM). Por otra parte, la incubación de las preparaciones con DFMO (3 mM) parece antagonizar el aumento que la doxorrubicina (10 μ M) produjo sobre la putrescina, siendo significativo para espermidina y espermina. La incubación con espermidina (3 mM), por otra parte, no produjo cambios significativos en los valores de poliaminas en presencia de doxorrubicina (10 μ M).

