

## Influência do Tratamento com Doxorubicina no Metabolismo da Heme em Cardiomioblastos: Estudo *In Vitro*

*Influence of Doxorubicin Treatment on Heme Metabolism in Cardiomyoblasts: An In Vitro Study*

Mariana Gatto<sup>1</sup>  e Gustavo Augusto Ferreira Mota<sup>1</sup> 

Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista - Unesp,<sup>1</sup> Botucatu, SP - Brasil

Minieditorial referente ao artigo: Os Efeitos da Doxorubicina na Biossíntese e no Metabolismo do Heme em Cardiomiócitos

As últimas décadas vem sendo marcadas com potencial avanço no diagnóstico e terapia contra o câncer, gerando queda acentuada na mortalidade e aumento da sobrevida dos pacientes.<sup>1</sup> A doxorubicina é um fármaco que pertence à família das antraciclina, uma classe de drogas anticâncer extraídas da estreptomicina.<sup>2</sup> Embora o mecanismo de ação deste fármaco no câncer seja complexo, sabe-se que ele interfere na síntese de DNA e RNA além de induzir a produção de radicais livres que prejudicam a membrana celular e o DNA.<sup>3</sup> Entretanto, muitos dos quimioterápicos utilizados no protocolo de tratamento das neoplasias induzem diversos efeitos colaterais, entre eles a toxicidade cardíaca e repercussões negativas no sistema vascular como isquemia trombolítica, hipertensão arterial, disfunção ventricular e insuficiência cardíaca.<sup>1,4</sup> O efeito cardiotoxico da doxorubicina é dose-dependente e o principal mecanismo de toxicidade é a indução de estresse oxidativo no miocárdio, com produção elevada de espécies reativas do oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS) que engatilham danos no DNA e desregulação de vários processos intracelulares.<sup>5</sup>

A molécula heme medeia a disponibilidade do ferro e é essencial para inúmeros processos biológicos nos organismos aeróbicos. No sistema cardiovascular desempenha papel crucial na defesa antioxidante, transdução de sinal, transporte de oxigênio, estocagem de hemoglobina e transporte de elétrons mitocondriais.<sup>6</sup> No metabolismo da heme participam quatro enzimas mitocondriais e quatro citoplasmáticas. Para a síntese da heme, a glicina e a succinil coenzima A são condensadas no ácido  $\delta$ -aminolevulínico (ALA) pela enzimas sintases de ácido aminolevulínico (ALAS), conhecidas como ALAS1 e ALAS2.<sup>7</sup> Já a degradação da heme é realizada por enzimas denominadas heme oxigenase (HOX), que produzem monóxido de carbono, biliverdina e ferro. A isoenzima HOX-1 regula condições fisiológicas normais enquanto que a isoenzima HOX-2 protege células do estresse oxidativo.<sup>8</sup> Por outro lado,

estudos experimentais mostraram que elevação dos níveis da proteína heme estão relacionados com aumento do estresse oxidativo e toxicidade em cardiomiócitos.<sup>9,10</sup> No entanto são escassos na literatura trabalhos que verificaram a influência das antraciclina no metabolismo da proteína heme em cardiomiócitos.

Nesse sentido, o estudo publicado nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia desta edição teve como finalidade explorar as mudanças na biossíntese da heme em linhagem de cardiomiócitos tratados com doxorubicina.<sup>11</sup> Para isso os autores avaliaram mudanças no perfil proteico e gênico das enzimas ALAS1, ALAS2, HOX-1 e HOX-2 em culturas de cardiomiócitos H9C2 tratadas com diferentes concentrações do fármaco por 24 horas.<sup>11</sup> Os autores demonstraram que o tratamento com doxorubicina aumentou significativamente os níveis de heme e que as enzimas ALAS1 e ALAS2 se comportaram de maneiras distintas. Menores doses de doxorubicina inibiram a expressão de ALAS1 nos cardiomiócitos H9C2 e os autores sugerem que seja um mecanismo de feedback negativo, para prevenir a toxicidade celular induzida por níveis elevados de heme. Quando a dose do fármaco foi aumentada, a expressão de ALAS1 também aumentou, resultado corroborado por estudo prévio.<sup>12</sup> Os níveis de ALAS2 foram decaindo conforme a dose da doxorubicina era aumentada e os autores propuseram que este mecanismo é um efeito para contra regular o elevado nível de heme.

Em relação às enzimas HOX-1 e HOX-2, ambas apresentaram o mesmo comportamento a nível gênico, com expressão aumentada em relação ao controle quando doses maiores do fármaco foram utilizadas. A nível proteico foram detectados níveis aumentados de HOX-1 somente com as doses mais elevadas do medicamento enquanto HOX-2 apresentou aumento dos níveis de maneira dose-dependente.<sup>11</sup> Os pesquisadores sugeriram que os resultados relacionados ao perfil proteico de HOX-1 e HOX-2 pode ser devido a diferenças nos mecanismos de regulação dessas enzimas. Além disso, existem poucos estudos que verificaram a relação de HOX-2 e doxorubicina em cardiomiócitos.

Embora a doxorubicina seja amplamente utilizada, muitos dos seus mecanismos cardiotoxicos permanecem incertos. A pesquisa em que se baseia esse minieditorial mostrou que o tratamento com esse medicamento em cardiomiócitos modula de maneira distinta os níveis gênicos e proteicos de enzimas cruciais da síntese e degradação das proteínas heme. Estudos futuros são necessários para elucidar o exato papel dessas enzimas em cardiomiócitos sob o tratamento com doxorubicina.

### Palavras-chave

Doxorubicina/uso terapêutico; Antraciclina; Miócitos Cardíacos; Heme; Hemoglobina E/metabolismo.

#### Correspondência: Mariana Gatto •

Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho- Campus de Botucatu  
Faculdade de Medicina - Rua Prof. Armando Alves, s/n. CEP 18618-687,  
Rubião Júnior, Botucatu, SP - Brasil  
E-mail: mariana.gatto@unesp.br

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20200662>

### Referências

1. Cappetta D, De Angelis A, Sapio L, Prezioso L, Illiano M, Quaini F, et al. Oxidative Stress and Cellular Response to Doxorubicin: A Common Factor in the Complex Milieu of Anthracycline Cardiotoxicity. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1–13.
2. Cuomo A, Rodolico A, Galdieri A, Russo M, Campi C, Franco R, et al. Heart Failure and Cancer: Mechanisms of Old and New Cardiotoxic Drugs in Cancer Patients. *Card Fail Rev*. 2019 May 24;5(2):112–8.
3. Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. *J Cancer Res Ther*. 2014;10(4):853.
4. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1457–67.
5. Nithipongvanitch R, Ittarat W, Cole MP, Tangpong J, Clair DK St., Oberley TD. Mitochondrial and Nuclear p53 Localization in Cardiomyocytes: Redox Modulation by Doxorubicin (Adriamycin)? *Antioxid Redox Signal*. 2007 Jul;9(7):1001–8.
6. Yanatori I, Richardson DR, Toyokuni S, Kishi F. How iron is handled in the course of heme catabolism: Integration of heme oxygenase with intracellular iron transport mechanisms mediated by poly (rC)-binding protein-2. *Arch Biochem Biophys*. 2019 Sep;672:108071.
7. Brown BL, Kardon JR, Sauer RT, Baker TA. Structure of the Mitochondrial Aminolevulinic Acid Synthase, a Key Heme Biosynthetic Enzyme. *Structure*. 2018 Apr;26(4):580–589.e4.
8. Muñoz-Sánchez J, Cháñez-Cárdenas ME. A Review on Hemeoxygenase-2: Focus on Cellular Protection and Oxygen Response. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:1–16.
9. Khechaduri A, Bayeva M, Chang H-C, Ardehali H. Heme Levels Are Increased in Human Failing Hearts. *J Am Coll Cardiol*. 2013 May;61(18):1884–93.
10. Bhoite-Solomon V, Kessler-Icekson G, Shaklai N. Myocyte injury by hemin. *Vitr Cell Dev Biol - Anim*. 1993 Aug;29(8):636–42.
11. Wang Z, Gao J, Teng H, Peng J. Os efeitos da doxorubicina na biossíntese e no metabolismo do heme em cardiomiócitos. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(2):315-322.
12. Podvinec M, Handschin C, Looser R, Meyer UA. Identification of the xenosensors regulating human 5-aminolevulinic synthase. *Proc Natl Acad Sci*. 2004 Jun 15;101(24):9127–32.

