

Doxorubicin induced ROS-dependent HIF1 α activation mediates blockage of IGF1R survival signaling by IGFBP3 promotes cardiac apoptosis

阿黴素誘導 ROS 活化 HIF1 α 介導 IGFBP3 阻斷 IGF1R 存活訊號傳導而促進心臟細胞凋亡

Su-Ying Wen, Ayaz Ali (花蓮慈濟醫院心血管暨粒腺體相關疾病研究中心), I-Chieh Huang, Jian-Sheng Liu, Po-Yuan Chen, Vijaya Padma Viswanadha, Chih-Yang Huang, (黃志揚副院長, 花蓮慈濟醫院心血管暨粒腺體相關疾病研究中心)* and Wei-Wen Kuo*

【背景】：阿黴素 (Dox) 是一種強效抗生素和化療葷環類藥物，常用於治療各種癌症。儘管如此，它的使用與顯著的心臟毒性有關，導致退化性心肌病變和進行性心肌損傷，這些損傷在治療停止後可能持續很長時間。這種毒性透過一系列症狀表現出來，從臨床心肌功能障礙到嚴重心臟衰竭，在某些情況下甚至致命。早期研究表明，阿黴素治療引起的心臟損傷是由於活性氧 (ROS) 的產生。此外，還涉及細胞內 ROS 依賴性心臟細胞凋亡，該過程是由涉及 JNK、p38 和 p53 的信號通路激活。這篇研究的主要內容是探討阿黴素如何引發細胞內的活性氧(ROS)生成，並使胰島素樣生長因子 1 (IGF1)訊息傳遞失效，導致心肌細胞凋亡。IGF 結合蛋白 3 (IGFBP3)是最豐富的循環 IGF1 載體蛋白，具有高親和力，已有報告指出它可以調節 ROS 引發的細胞凋亡。缺氧誘導因子 1 α (HIF1A)是 IGFBP3 的上游蛋白，由脯氨酸羧化酶領域(PHD)通過羧基化來調節。本研究探討了 IGFBP3、HIF1A 和 PHD 在 Dox 引發的心肌細胞凋亡中的角色。

【結果】：實驗結果顯示，用 1 μ M 阿黴素處理心肌細胞 24 小時後，ROS 生成增加，細胞內和分泌的 IGFBP3 水平增加，並降低了 IGF1 訊息傳遞。此外，我們發現阿黴素增強了 IGF1 與 IGFBP3 的細胞外結合。此外，心臟超聲檢查參數，特別是射血分數(EF)和短縮分數(FS)，在 Dox 處理的大鼠心室組織中顯著降低。值得注意的是，使用針對 IGFBP3 的 siRNA 或抗 IGFBP3 抗體可以挽救阿黴素引起的心肌細胞凋亡、粒線體 ROS 上升和 IGF1 訊息傳遞活性的降低。此外，使用 siRNA 或抑制劑沉默 HIF1A 可以降低細胞內 IGFBP3，挽救細胞凋亡、粒線體生成和 IGF1 訊息傳遞的降低。最後，西方點墨法數據顯示，ROS 清除劑可以逆轉阿黴素引起的心肌細胞凋亡、HIF1A 和分泌 IGFBP3 水平的增加、以及 IGF1 生存訊息傳遞和 PHD 表達的降低。

【未來影響與應用】：

目前的研究結果有助於理解阿黴素作為抗生素和化療藥物的負面影響，從而鼓勵採取必要的努力來減少其副作用。本研究強調了訊息蛋白質（例如 HIF1A）作為阿黴素誘導細胞凋亡介質的作用。這項研究為開發克服阿黴素心臟毒性的潛在治療策略提供了資訊。這項研究的顯著限制是體內研究中僅使用對照組和 Dox 治療組。此外，除了 ROS 介導的 HIF1A-IGFBP3 訊號軸之外，還可能涉及其他訊號機制。因此，需要進一步研究使用抑制劑模型或採用敲除/敲除模型來驗證本研究的結果。此外，探索其他可能的潛在機制及其與參與阿黴素引起的心臟毒性的 HIF1A-IGFBP3 訊號傳導的串擾也至關重要。

