

Título: PAPEL CENTRAL DE LA MITOCONDRIA EN LA HEPATOTOXICIDAD INDUCIDA POR EFAVIRENZ

Nombre: GOMEZ SUCERQUIA, LEYSA JACKELINE

Universidad: Universitat de València (Estudi General)

Departamento: Farmacología

Fecha de lectura: 24/07/2013

Programa de doctorado: BIOMEDICINA Y FARMACIA

Dirección:

- > **Director:** JUAN VICENTE ESPLUGUES MOTA
- > **Codirector:** NADEZDA APOSTOLOVA ATANASOVSKA

Tribunal:

- > **presidente:** Dolores Barrachina Sancho
- > **secretario:** MARTA GIRALT OMS
- > **vocal:** JOSÉ ANTONIO SÁNCHEZ ALCÁZAR

Descriptor:

- > BIOLOGIA CELULAR
- > BIOLOGIA MOLECULAR
- > FARMACOLOGIA
- > EVALUACION DE FARMACOS

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

Localización: BIBLIOTECA FACULTAT DE FARMACIA, UNIVERSITAT DE VALENCIA (ESTUDI GENERAL)

Resumen: El Efavirenz (EFV) es el miembro de la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) más ampliamente utilizado en el tratamiento del VIH. Su uso ha sido asociado con el desarrollo de diversos efectos adversos, entre ellos la hepatotoxicidad, pero los mecanismos celulares y moleculares responsables de su aparición aún no han sido caracterizados, aunque algunos trabajos recientes vinculan su toxicidad con disfunción mitocondrial.

En esta tesis, describimos un mecanismo agudo de citotoxicidad por EFV empleando un modelo in vitro de células hepáticas humanas expuestas a concentraciones del fármaco clínicamente relevantes.

El tratamiento con EFV afectó directamente la función mitocondrial de manera reversible, incluyendo disminución del potencial de membrana y un incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) de origen mitocondrial, seguido por una reducción en el contenido de glutatión. Además el tratamiento con EFV redujo la viabilidad y la proliferación celular y activó los programas de muerte celular, observándose la producción de apoptosis con la concentración de 50 μ M. La disfunción mitocondrial en las células tratadas con EFV fue acompañada con un incremento en la masa mitocondrial y defectos en la morfología de estas organelas. También se detectó que concentraciones moderadas de EFV inducen degradación mitofágica

asociada con la supervivencia celular, mientras que concentraciones elevadas inducen un bloqueo en el flujo autofágico, lo que puede explicar el incremento en la masa mitocondrial. Al analizar el efecto del EFV sobre una micromatriz de genes relacionados con estrés y toxicidad, encontramos que EFV modifica principalmente la expresión de genes relacionados con estrés metabólico, estrés oxidativo e inflamación. El tratamiento con EFV también indujo estrés de retículo endoplasmático (RE), que fue acompañado por la respuesta a proteínas no plegadas; esto se pudo ver por el incremento en los principales marcadores de este tipo de estrés. El tratamiento con EFV también incrementó el contenido de calcio citosólico. La respuesta al estrés de RE generada por el EFV fue notablemente atenuada en células Rho0, que carecen de mitocondrias funcionales, lo que vincula directamente a la mitocondria con este tipo de respuesta. Un hecho destacable acerca del efecto del EFV sobre el RE y su relación con la mitocondria, es que aunque induce estrés de RE, lo hace por un mecanismo diferente al observado con un inductor típico de este tipo de estrés como es la taspigargina.