

**Derleme**  
**Adriyamisin Neden olduğu Kalp Yetmezliğinde HMGB-1 ve AMPK'nin Olası Etkileri**

**Review**  
**The Potential Effects of HMGB-1 and AMPK on Adriamycin-Induced Heart Failure**

Celal GÜVEN<sup>1</sup>, Eylem TAŞKIN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adıyaman Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik Anabilim Dalı, Adıyaman.

<sup>2</sup>İstanbul Bilim Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul.

**Özet**

Adriyamisin (ADR), kanser tedavisinde yaygın olarak kullanılan antikanser bir ilaçtır. ADR kalp, karaciğer, böbrek, testis gibi birçok dokuda toksik etkiye sebep olur. Fakat en çok kalp dokusunda bu toksik etkisi ortaya çıkar. ADR'nin kalp yetmezliğine yol açan mekanizma/mekanizmaları hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Bundan dolayı kalp yetmezliğine yönelik etkin bir tedavi de hala geliştirilememiştir. Günümüze kadar yapılmış çalışmalarda en yaygın görüş, bu toksik etkiye reaktif oksijen türleri'nin (ROS) aracılık ettiğidir. HMGB1 (High Mobility Group Box 1), türler arasında oldukça iyi korunmuş bir kromatin proteindir. HMGB1, çekirdekte transkripsiyon faktörleri, DNA'nın histon proteinleri ile ilişkilidir. HMGB1 DNA'yı organize eder ve transkripsiyonu düzenler. Bu protein hücrenin sağ kalım ve ölüm yolları ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, HMGB1'nin sadece stres durumlarında değil, aynı zamanda patolojik koşullarda da salgılandığı gösterilmiştir. HMGB1 apoptozisi uyarır. ADR, mitokondride üretilen enerji miktarının azalmasına neden olur. Normal koşullarda, hücrede tüketilen ATP neticesinde AMP/ATP oranı artmaktadır. Bu artış AMP-aktive edilmiş kinaz (AMPK) aracılığıyla hücrede depolanan ATP'nin kullanılmasını sağlar. ADR'nin neden olduğu enerji stresinin AMPK sistemini aktive etmesi beklenir. Fakat ilginç bir şekilde ADR'nin AMPK'ı baskıladığı gösterilmiştir. Mitokondriyal enerji üretiminin azalmasına ek olarak AMPK sisteminin baskılanması kalp kası hücrelerinde enerji açığının artmasına ve apoptozis sürecinin hızlanmasına katkı sağlıyor olabilir. AMPK de hücre sağ kalım ve ölüm sistemleri ile yakından ilişkili bir proteindir. AMPK'nin, baskılandığında apoptozisi çeşitli yollardan (KAS, p53 vb) aktive ettiği bulunmuştur. ROS'un ADR'nin kardiyotoksitesine aracılık ettiği kanısından dolayı da tedavi için antioksidan maddeler kullanıldı ve sadece kalp yetmezliğinin hafifletilebildiği bildirilmektedir. Dolayısıyla, ADR'nin kalp yetmezliğini başlatan sinyal molekülünü bulmaya odaklanmak bu sorunun çözümünü sağlayabilir.

**Anahtar Sözcükler:** Adriyamisin, AMPK, HMGB1, Kalp yetmezliği, ROS

**Abstract**

ADR is an anticancer drug widely used for cancer treatment. It has adverse effects on many tissues. But, the mostly adverse effect of it is seen on heart tissue. The mechanism of its cardiotoxicity has not been completely understood yet. Therefore, a treatment for its cardiotoxicity has not been developed. Until now, the mainly accept idea on ADR's toxic effect has been thought to be related to ROS. HMGB1 is a chromatin protein highly conserved among the species. It is associated with transcription factors at nucleus and histon proteins of DNA. It is able to organize DNA and regulate the transcription. It is related to cell's survival and death pathways. It has been reported that, not only can HMGB1 be released under stress conditions, but also under pathological conditions in the cell. HMGB1 can trigger the apoptosis. ADR causes a decrease in mitochondrial energy production. Under normal physiological conditions, AMP/ATP ratio increases due to utilization of ATP. This rising facilitates AMP-activated protein kinase-mediated energy consumption from ATP. ADR-induced energy stress is expected to activate the AMPK system. Interestingly, it was shown to inhibit the AMPK. In addition to decrease in mitochondrial energy production, inhibition of the AMPK may increase energy gap and exacerbate apoptosis process in cardiac cells. AMPK is a protein closely related to both of survival and death pathways. Inhibition of AMPK has been shown to activate apoptosis through different pathways such as KAS, p53 etc. Apoptosis could be found to activate from various pathways when AMPK is inhibited. Due to belief of ROS mediate to cardiotoxic effects of ADR, antioxidants were used for treatment and it was declared to restore heart failure. Therefore, focusing on the signal molecule for triggering ADR-induced heart failure will might help to solve the problem.

**Keywords:** Adriamycin, AMPK, HMGB1, Heart failure, ROS

*Adıyaman Üniv Sağlık Bilim Derg, 2015; 1(1): 29-33.*

**Yazışma Adresi:** Doç. Dr. Eylem TAŞKIN,  
İstanbul Bilim Üniversitesi, Sağlık Yüksekokulu,  
Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, Yazarlar Sokak  
No:17 34394 Esentepe-Şişli/İstanbul.  
**Tel:** +90 (212) 213 64 86  
**Faks:** +90 (212) 213 92 07  
**E-posta:** [eylem.taskin@istanbulbilim.edu.tr](mailto:eylem.taskin@istanbulbilim.edu.tr)

## Giriş

Antineoplastik antibiyotiklerden olan antrasiklinler, kanser tedavisinde yaygın kullanılan ilaçlar arasında yer almaktadır (1). ADR, epirubisin gibi antrasiklinler, 1960 yılından itibaren çeşitli hematolojik ve solid tümörlerin tedavisinde başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Fakat kalp yetmezliği ile sonuçlanabilen istenmeyen kardiyotoksik etkisi tümörlü hastaların tedavisindeki kullanımını sınırlamaktadır. Kardiyotoksisite, antrasiklin uygulamasından kısa bir süre sonra (akut toksisite) veya yıllar sonra da (kronik toksisite) ortaya çıkabilir (2). Sorunun büyüklüğü, antrasiklin içeren kemoterapi uygulaması ile kanseri yenen kişilerin sayısındaki artışın bir sonucu olarak artmaktadır (3).

Diğer dokulara (karaciğer, böbrek, testis) oranla kalp dokusunun, ADR'nin neden olduğu toksisiteye daha duyarlı olmasını nedenleri;

1. Kalp kası hücreleri diğer hücre tiplerine göre daha az antioksidan savunmaya sahiptir (4). Kalp dokusunun katalaz enzimi olmadığı için antioksidan aktivitesi zayıftır (5). Katalaz, hidrojen peroksiti suya ve osijene yıkarak ortamdan uzaklaştıran bir enzimdir. Ayrıca kalp kası hücrelerinin yüksek düzeyde hidrojen peroksidi maruz kaldığı ve bundan dolayı ADR'nin seçici olarak, hücre içi en önemli antioksidan enzim olan glutatyon peroksidazı azalttığı da gösterilmiştir (6).
2. Kalp dokusu enerjisinin büyük bir kısmını yağların beta oksidasyonu ile elde eder. Bundan dolayı kalp kası hücreleri, toplam kütle ağırlıklarının %50'sinden fazla mitokondri içerir. Fazla mitokondri ihtiva etme daha çok reaktif oksijen türleri (ROT) oluşumuna ve dokunun oksidatif strese maruz kalmasına neden olmaktadır (7-8).
3. Son olarak ADR, mitokondrielerde birikir ve kardiyolipine bağlanarak solunum zincirini inhibe eder. Kardiyolipin doymamış yağ asitlerince zengin kardiyospesifik fosfolipit olup mitokondri iç zarında bulunur. ADR'nin kardiyolipine yüksek affinitesi vardır (9). Kardiyolipin stokrom-c gibi mitokondri membranında bulunan proteinlerle bağlantılıdır. ADR'nin kardiyolipine bağlanması sitokrom-c'nin mitokondri membranından kalp hücresinin sitozole salınmasına neden olur. Sitokrom-c'nin salınması apoptozisin uyarılması ile sonuçlanır (10).

ADR'nin antitümör etkisi DNA interkalasyonu (baz çiftleri arasına bir molekülün tersinir şekilde girmesidir) ve topoizomerez II inhibisyonu ile gerçekleşir. ADR'nin kardiyotoksik etkisine, bu etkilerden farklı mekanizmaların aracılık ettiğine inanılmaktadır. ADR kardiyotoksisite mekanizmaları, birçok araştırmada incelenmiş ve çeşitli olası mekanizmalar öne sürülmüştür. Bilim dünyasında en çok kabul gören görüş; ADR'nin kalp üzerindeki toksik etkisine ROT oluşumunun aracılık ettiğidir. Önerilen diğer

kardiyotoksik mekanizmalar ise; ADR'nin daha hidrofilik, kardiyotoksik maddelere metabolize edilmesi ve bunların kardiyomiyositlerde birikmesi sonucu bazı önemli kardiyak proteinlerin ekspresyonunun bozulması, hücrel ve mitokondrial  $Ca^{+2}$  homeostazisinin bozulması, mitokondriyal DNA kırıklarının uyarılması, mitokondriyal enerji üretiminin bozulması, titin ve distrofin dahil kasılma proteinlerinin ve hücre iskeleti proteinlerinin yıkımında (11-12). Bu yollardan her biri, kardiyak hücre hasarına ve sonuçta nekroz ya da apoptozis yolu ile kalp kası hücrelerinin ölümüne katkıda bulunabilir (11).

İskemi ve hipoksik stres gibi kardiyak patolojilerde kalp hücrelerinin apoptozuna Bcl-2 protein ailesinin katıldığı bilinmesine rağmen, ADR kardiyotoksisindeki rolleri halen araştırılmaktadır (13). Apoptozis yolu ile kardiyomiyosit kaybı, kalp yetmezliğini başlatabilir veya şiddetini yükseltebilir (14-15). ADR oksijen radikallerini oluşturarak kalp hücresinde ve endotel hücrelerinde apoptozu meydana getirir. Bu apoptoz bir yandan kanser hücrelerin yok edilmesi açısından faydalı etkilere neden olur. Diğer yandan kardiyotoksisiteden sorumludur (14).

Bcl-2 protein ailesi fonksiyonlarına göre anti-apoptotik ve pro-apoptotik proteinler olarak sınıflandırılır. Proapoptotik protein ailesi Bax, Bad, Bid, Bak, Bcl-x, Bik ve Bim'den oluşur ve bu ailenin üyeleri hücre ölümünü uyarır. Anti-apoptotik protein ailesi ise, Bcl-2, Bcl-xL ve Bcl-w'den oluşur. Bu aile üyelerinin fonksiyonları ise, hücre ölümünü inhibe etmektir (16). Bcl-2 proteinleri ya mitokondrinin dış zarında ya da sitoplazmada bulunur. Sitoplazmada bulunan proteinler de mitokondri ile ilişkilidir. Bu protein ailesi, mitokondriyal geçiş porlarını (mPTP) açarak veya apoptotik proteinlerin mitokondriden sitoplazmaya geçmesini sağlayarak mitokondri patolojisine katkı sağlar (17).

p53 ve Bcl-2 protein ailesi içsel yolda önemli rol oynarken, kaspazlar (KAS) her iki apoptotik sinyal yolda rol alır (18). Tümör baskılayıcı gen veya p53, büyüyen tümörleri yok ederek ve bir çok hücre faaliyetlerini düzenleyerek hücrede önemli koruyucu işlevleri vardır. Ne zaman ki p53 geni değişime uğrarsa, hücreler kontrolsüz büyür ve kanserleşmeye doğru ilerler. Normal fizyolojik koşullar altında düşük miktardaki p53 ROT oluşumunu baskılamak, yüksek miktardaki p53, hücrel strese bağlı olarak ROT oluşumunu artırır. ROT apoptozis başlatıcısıdır ve p53'ün muhtemelen apoptozisi ROT aracılığıyla başlattığı ve bu süreçte PUMA ve Bax proteinlerinin ifadelerini arttırdığı düşünülmektedir (19). Mitokondrideki p53 protein seviyesinin miktarı ADR uygulamasından 3-24 saat sonra artar. Fakat apoptozise giden kalp hücrelerinin sayısında ilk 24 saat içerisinde anlamlı bir değişiklik olmaz (20). Bazı çalışmalarda ise, ADR'nin Fas/Fas ligand yoluyla üzerinden apoptozisi başlattığı belirtilirken, diğer çalışmalar aksini belirtmektedir. ADR'nin Bcl-2' nin mRNA ekspresyonunu p53 yoluyla üzerinden azalttığı belirtilmiştir.

Teorik olarak, ADR Bcl-2/Bax oranını değiştirir ve farklı kaspazları aktive eder. ADR, ROT üzerinden TLR-4 aracılığıyla TNF-alfa seviyesini artırır. ROT miktarı arttığında, mitokondriden sitokrom-c'nin salınmasıyla apoptozis kaskatı başlatılır (21).

İnsan endotelial hücreleri ADR'e maruz kaldığında p53, KAS-3 ve KAS-9'un aktivasyonu aracılığıyla apoptoza neden olur (22). KAS-3'ün aktivasyonu, insanlarda kalp yetmezliğinde meydana gelen apoptozda da gösterilmiştir (23). Ayrıca bu apoptozis'in p53 ile ilişkili olabileceği de belirtilmektedir (20,24). Birçok çalışmada kalpte hipoksi ve iskemik durumda, Bax ve mitokondri aracılığıyla apoptozun başlatıldığı belirtilmektedir (18). Kalp yetmezliği bulunan hastalarda, miyosit apoptozunun Bax'ın aktivasyonu ile olabileceği gösterilmiştir. H2O2 gibi hücre içi oksidanların oluşumu; Bax, Bad gibi proapoptotik proteinlerin translokasyonu ile sitokrom-c mitokondriden ayrılmaktadır (25). Bu çalışmalar Bax ve mitokondrinin kardiyak miyosit apoptozunda önemli rol oynadıklarını desteklemektedir.

HMGB-1 türler arasında oldukça iyi korunmuş, bir tür alarm sinyali olarak görev yapan 215 aminoasitlik nükleer bir proteindir (26). Nükleer rolüne ek olarak HMGB-1 aynı zamanda, doku yenilenmesi, enfeksiyon, hücre farklılaşması, tümör gelişimi gibi süreçlerde hücre dışı sinyal molekülü olarak fonksiyon da yapar. Bu protein pasif olarak nekrotik hücrelerden de salgılanmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, HMGB1'in patolojik koşullar altında da salgılandığı gösterilmiştir (27). HMGB1'in, ileri glikalizasyon son ürün reseptörü (RAGE), TLR2, TLR-4 gibi en az 5 farklı hücre reseptörlerine bağlandığı gösterilmiştir. HMGB1' in oksidatif strese de salındığı ve reseptör etkileşmesinden sonra, MAPK'ları (ERK, P38, JNK, SAPKs), NF-KB'i, kalsiyum/kalmodulin bağımlı protein kinazı (CaMKKB) aktifleştirdiği bildirilmiştir (27,28). HMGB1'in lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı miyokardiyal yetmezlik ve iskemik-reperfüzyon hasarı gibi inflamasyon kaynaklı apoptozisinde, TNF-alfa'nın aracılık ettiği gösterilmiştir (27).

Literatürde ADR' nin neden olduğu kalp yetmezliğinde HMGB1'in rol oynadığını gösteren sadece bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada izole edilen fare kalp hücrelerinde veya farelerde HMGB1'in ifadesinin arttığı ve bu artışa bağlı olarak kalp kası apoptozunun arttığı ifade edilmektedir. TLR-4 geni yok edilmiş farelerde ise ADR'nin neden olduğu apoptozun azaldığı ve bu olayın N-terminal kinaz (JNK)'ın fosforilasyonunun artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (27). Mevcut olan diğer 12 çalışma ise genellikle kanser hastalığına yönelik olup, bilinen TLR4 ya da RAGE reseptörü üzerinden MAPK'ları aktifleştirerek KAS-3 ve KAS-9'un aktifleştirdiği bildirilmektedir (29-31).

ADR kaynaklı kardiyotoksitenin enerji, oksidatif ve

genotoksik streslerle ilişkili olduğu iyi bilinmektedir. İn vivo ve in vitro çalışmalarda, ADR kalp hücrelerinde, mitokondri fonksiyonunu bozarak, enerji maddelerinin kullanımını değiştirir. Aynı zamanda, yüksek enerjili fosfat depolarını boşaltarak ve hücrenin enerji durumunu düzenleyici sistemlerini bozarak büyük bir enerji açığına neden olur. Bu koşullar altında, enerji açığında 5'-AMP-aktive edici protein kinaz (AMPK)'ın aktive edilmesi beklenir. İlginç bir şekilde, yapılan birkaç çalışmada ADR'ye maruz kalan kalp hücrelerinde, AMPK'in aktive olması yerine, baskılandığı bulunmuştur. Artmış enerji stresinin ADR'nin neden olduğu kalp hasarını ve hem fizyolojik hem de patolojik uyarılara verilen kardiyak yanıtın hassaslığını arttırdığı düşünülmektedir. AMPK'nın ADR tarafından nasıl baskılandığı henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. ADR'nin neden olduğu DNA hasarı, DNA'ya bağlı protein kinaz'ı ve sonuç olarak AMPK'i baskılayan Akt ve ERK yolağını aktive eder. Ayrıca AMPK'nin aynı zamanda hücrel redoks düzenleyicisi olduğunu gösteren bir çok çalışma yayınlanmıştır. AMPK'nin aktivasyonu reaktif oksijen ürünlerini azaltır. ADR'nin AMPK'i bir şekilde baskılaması hem hücrel enerji hem de oksijen stresinin artmasına ve bu iki stres birlikte kalp hasarına neden olabilir (32). AMPK'nin baskılanmasının veya fosforlanmasının önlenmesinin ADR kaynaklı kalp yetmezliğinde apoptozis artışına neden olduğu bildirilmiştir (33).

AMPK'nin aktivasyonu, yağ asidi oksidasyonu, glukoz alınımlı ve glikoliz gibi birkaç anabolik işlemleri baskılar. AMPK kaskadı kalori kısıtlaması, egzersiz, düşük karbohidrat diyet ve iskemik hasar gibi durumlarda aktive olur. Hücre içi AMP/ATP seviyesi yükseldiğinde, AMPK yolağı ATP oluşumunu artırarak tekrardan hücre homeostazisinin restore edilmesini sağlar. AMPK iki kompleks tarafından aktive edilir. Karaciğer kinaz B1 (LKB1) normal dinlenme koşullarında, CaMKKB egzersiz ve stres koşullarında AMPK' nin aktivasyonundan sorumludur. CaMKKB, AMPK' i hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki değişikliklere yanıt olarak aktive eder. AMPK ökaryotik uzatıcı faktör (eEF-2), memeli rapamisin hedefi (mTOR) ve ULK1 tarafından inaktive edilir. AMPK katalitik bir alt birim (alfa) ve iki düzenleyici alt birim (beta ve gama) den oluşur. AMPK' in aynı zamanda yeni damar oluşumunda katkısı vardır. Bu etkiyi eNOS'u fosforlayarak gerçekleştirir. Hücre sağkalımında önemli rol oynayan Akt yolağı, AMPK tarafından aktive edilir (34). AMPK, proapoptotik (p53 proteini, BAX, p38 MAPK) ya da anti apoptotik yollar ile ilişkilidir (35).

Yapılan bir çalışmada, ADR'nin 2 ve 20µM konsantrasyonlarında total AMPK protein seviyesinin azaldığı bulunmuştur. ADR perfüzyonu ile yapılan bu çalışmada, AMPK inaktif olduğu da gösterilmiştir. Bu inaktivasyon beklenenden farklı bir sonuç olmuştur. Çünkü genel anlamda stres, bozulmuş hücrel enerji durumundan dolayı hızlıca AMPK'i aktive ettiği bilinmektedir.

## Güven ve Taşkın

AMPK'nin bu inaktivasyonu hem kalp hem de tümörlerde ilacın toksisitesinde önemli bir mekanizma olabilir. Fakat AMPK'nin inhibisyon mekanizmasının tam olarak nasıl gerçekleştiği bilinmemektedir. Dolayısı ile akut ADR kardiyotoksitesisi AMPK inhibisyonu ile ilişkili olabilir (36).

Fakat ADR'nin AMPK'ı aktive ettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur. ADR'nin AMPK'nin aktivasyonunu embryonik ventriküler miyokardiyal H9c2 hücre serisinde başlattığı gösterilmiştir. ROT'a bağlı LKB1 aktive edildiğinde AMPK'ı aktive eder ve bu aktivasyon H9c2 hücrelerde apoptosisi başlatır. AMPK'in apoptotik yolağını JNK, P53 ve mTORC1 ile başlatır (21). Yapılan bir çalışmada, hücrelerin ROT'a maruz kalması AMPK'ı hücre ATP ve AMP değişiminden bağımsız olarak aktive edebileceği gösterilmiştir. AMPK TLR-4 reseptörü üzerinden NF-KB üretimi azaltır (37).

HMGB-1'in hasarlı ya da ölmekte olan hücreler tarafından salgılandığı gösterilmiştir. HMGB-1, TLK-4 aktive olmuş hücrelerde AMPK'in baskılanması olayına katkıda bulunabilir. HMGB-1'in aşırı eksprese edildiği durumda AMPK'ı baskıladı ve HMGB-1'in azaltıldığı (knockdown) durumda ise AMPK'in aktive olduğunu bildirilmiştir (37). LPS ile sepsis oluşturulduğunda, AMPK'in HMGB1'in salınımını inhibe ettiği belirtilmiştir (26). Bu etkileşimlerin ADR kardiyotoksitesisinde ilgili çalışmaların sayısının artırılması gerekmektedir.

Bu çalışma Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırmalar Kurumu (TÜBİTAK) tarafından 114S118 nolu proje olarak desteklenmiştir.

### Kaynaklar

1. Wilking N, Jönsson B, Högberg D. "Patient Access to Cancer Drugs in Turkey" <http://www.comparatorreports.se/Patient%20Access%20to%20Cancer%20Treatment%20in%20Turkey.pdf>. Son erişim tarihi: 14 Şubat 2014.
2. Minami M, Matsumoto S, Horiuchi H. Cardiovascular side-effects of modern cancer therapy. *Circ J* 2010; 74, 1779-86.
3. Horacek JM, Vasatova M, Pudil R, Tichy M, Zak P, Jakl M, Jebavy L, Maly J. Biomarkers for the early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity: current status. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2014; 158 (4): 511-517.
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun M.J. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(2):106-30.
5. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med* 1978; 65(5): 823-32.
6. Bleyer WA. The impact of childhood cancer on the United States and the world. *CA Cancer J Clin* 1990; 40(6): 355-67.
7. Johnson BA, Cheang MS, Goldenberg GJ. Comparison of adriamycin uptake in chick embryo heart and liver cells and murine L5178Y lymphoblasts in vitro: role of drug uptake in cardiotoxicity. *Cancer Res* 1986; 46(1): 218-23.
8. Huber SA. Doxorubicin-induced alterations in cultured myocardial cells stimulate cytolytic T lymphocyte responses. *Am J Pathol* 1990; 137(2): 449-56.
9. Doroshow JH, Locker GY, Myers CE. Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites: alterations produced by doxorubicin. *J Clin Invest* 1980; 65(1): 128-35.
10. Berthiaume JM, Wallace KB. Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity. *Cell Biol Toxicol* 2007; 23(1): 15-25.
11. Tokarska-Schlattner M, Zaugg M, Zuppinger C, Wallimann T, Schlattner U. New insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: the critical role of cellular energetics. *J Mol Cell Cardiol* 2006; 41(3): 389-405.
12. Goormaghtigh E, Huart P, Praet M, Brasseur R, Ruyschaert JM. Structure of the adriamycin-cardiolipin complex. Role in mitochondrial toxicity. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1059(2): 247-57.
13. Monteiro JP, Oliveira PJ, Jurado AS. Mitochondrial membrane lipid remodeling in pathophysiology: a new target for diet and therapeutic interventions. *Prog Lipid Res* 2013; 52(4): 513-28.
14. Simunek T, Sterba M, Popelova O, Adamcova M, Hrdina R, Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep* 2009; 61(1): 154-71.
15. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004; 56(2): 185-229.
16. Kubasiak LA, Hernandez OM, Bishopric NH, Webster KA. Hypoxia and acidosis activate cardiac myocyte death through the Bcl-2 family protein BNIP3. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(20): 12825-30.
17. Moudgil R, Menon V, Xu Y, Musat-Marcu S, Kumar D, Jugdutt BI. Postischemic apoptosis and functional recovery after angiotensin II type 1 receptor blockade in isolated working rat hearts. *J Hypertens* 2001; 19(6): 1121-9.
18. Wu ML, Tsai KL, Wang SM, Wu JC, Wang BS, Lee YT. Mechanism of hydrogen peroxide and hydroxyl free radical-induced intracellular acidification in cultured rat cardiac myoblasts. *Circ Res* 1996; 78(4): 564-72.
19. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science* 1998; 281(5381): 1322-6.
20. Zamzami N, Metivier D, Kroemer G. Quantitation of mitochondrial transmembrane potential in cells and in isolated mitochondria. *Methods Enzymol* 2000; 322, 208-13.

## Güven ve Taşkın

21. Zhang YW, Shi J, Li YJ, Wei L. Cardiomyocyte death in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2009; 57(6): 435-45.
22. Vurusaner B, Poli G, Basaga H. Tumor suppressor genes and ROS: complex networks of interactions. *Free Radic Biol Med* 2012; 52(1): 7-18.
23. Nithipongvanitch R, Ittarat W, Velez JM, Zhao R, St Clair DK, Oberley TD. Evidence for p53 as guardian of the cardiomyocyte mitochondrial genome following acute adriamycin treatment. *J Histochem Cytochem* 2007; 55(6): 629-39.
24. Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *J Pharm Pharmacol* 2013; 65(2): 157-70.
25. Lorenzo E, Ruiz-Ruiz C, Quesada AJ, Hernandez G, Rodriguez A, Lopez-Rivas, Redondo JM. Doxorubicin induces apoptosis and CD95 gene expression in human primary endothelial cells through a p53-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2002; 277(13): 10883-92.
26. Narula J, Pandey P, Arbustini E, Haider N, Narula N, Kolodgie FD, Dal Bello B, Semigran MJ, Bielsa-Masdeu A, Dec GW, Israels S, Ballester M, Virmani R, Saxena S, Kharbada S. Apoptosis in heart failure: release of cytochrome c from mitochondria and activation of caspase-3 in human cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(14): 8144-9.
27. Nithipongvanitch R, Ittarat W, Cole MP, Tangpong J, Clair DK, Oberley TD. Mitochondrial and nuclear p53 localization in cardiomyocytes: redox modulation by doxorubicin (Adriamycin)? *Antioxid Redox Signal* 2007; 9(7): 1001-8.
28. Sugden PH, Clerk A. "Stress-responsive" mitogen-activated protein kinases (c-Jun N-terminal kinases and p38 mitogen-activated protein kinases) in the myocardium. *Circ Res* 1998; 83(4): 345-52.
29. Tsoyi K, Jang HJ, Nizamutdinova IT, Kim YM, Lee YS, Kim HJ, Seo HG, Lee JH, Chang KC. Metformin inhibits HMGB1 release in LPS-treated RAW 264.7 cells and increases survival rate of endotoxaemic mice. *Br J Pharmacol* 2011; 162(7): 1498-508.
30. Yao Y, Xu X, Zhang G, Zhang Y, Qian W, Rui T. Role of HMGB1 in doxorubicin-induced myocardial apoptosis and its regulation pathway. *Basic Res Cardiol* 2012; 107(3): 267.
31. Tang D, Kang R, Zeh HJ 3rd, Lotze MT. High-mobility group box 1, oxidative stress, and disease. *Antioxid Redox Signal* 2011; 14(7): 1315-35.
32. Luo Y, Chihara Y, Fujimoto K, Sasahira T, Kuwada M, Fujiwara R, Fujii K, Ohmori H, Kuniyasu H. High mobility group box 1 released from necrotic cells enhances regrowth and metastasis of cancer cells that have survived chemotherapy. *Eur J Cancer* 2013; 49(3): 741-51.
33. Yu Y, Xie M, He YL, Xu WQ, Zhu S, Cao LZ. [Role of high mobility group box 1 in adriamycin-induced apoptosis in leukemia K562 cells]. *Ai Zheng* 2008; 27(9): 929-33.
34. D'Agati V, Schmidt AM. RAGE and the pathogenesis of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 6(6): 352-60.
35. Zhang Y, Zhang T, Cao CM, Xiao RP. mTOR: good, bad, or ugly? *Cardiovasc Res* 2012; 95(3): 261-2.
36. Konishi M, Haraguchi G, Ohgashi H, Ishihara T, Saito K, Nakano Y, Isobe M. Adiponectin protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy by anti-apoptotic effects through AMPK up-regulation. *Cardiovasc Res* 2011; 89(2): 309-19.
37. Ahn YJ, Kim H, Lim H, Lee M, Kang Y, Moon S, Kim HS, Kim HH. AMP-activated protein kinase: implications on ischemic diseases. *BMB Rep* 2012; 45(9): 489-95.