

Z-VAD-FMK Ameliorates Injury of Cardiomyocytes Induced by ADR in DCM Rats via the PERK/eIF2 α and Mitochondrial Signaling Pathway

Yu WANG^{1,#}, Yun-Long BAO^{2,#}, Yi-Lin WANG³, Ze Wu², Hua CHAI³, Cheng-Xi WEI^{1,*} & Ming ZHAO^{3,*}

¹ Medicinal Chemistry and Pharmacology Institute, Inner Mongolia University for the Nationalities, Tongliao, Inner Mongolia, P.R. China

² Tongliao City Hospital, Tongliao 028000, China

³ First Clinical Medical of Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao, Inner Mongolia, P.R. China

SUMMARY. Dilated cardiomyopathy (DCM) is being increasingly recognized and myocardial apoptosis has an important role in DCM. Effective execution of apoptosis requires the activation of caspases. In many cases, caspase inhibitors such as Z-VAD-FMK inhibit cell death in heart disease. However, it remains unknown the effect and mechanism of Z-VAD-FMK on DCM. Here we showed that rats treated with adriamycin have reduction of cardiac function, myocardial fibrosis and hallmarks of apoptosis in the absence of Z-VAD-FMK. Treatment of adriamycin induced DCM rats with Z-VAD-FMK inhibit all these events. The mechanism was found to down-regulated mitochondrial and endoplasmic reticulum stress pathway. Thus, Z-VAD-FMK prevented cardiac apoptosis in adriamycin induced DCM rats by inhibiting the expression of caspases, which may have a protective effect in the pathogenesis of DCM via the PERK/eIF2 α and mitochondrial signal pathway.

RESUMEN. La miocardiopatía dilatada (DCM) se está reconociendo cada vez más y la apoptosis miocárdica tiene un papel importante en ella. La ejecución eficaz de apoptosis requiere la activación de caspasas. En muchos casos, los inhibidores de caspasas, tales como Z-VAD-FMK, inhiben la muerte celular en enfermedades del corazón. Sin embargo, aún se desconoce el efecto y el mecanismo de Z-VAD-FMK en la DCM. Aquí demostramos que ratas tratadas con adriamicina sufren reducción de la función cardíaca, fibrosis miocárdica y apoptosis en ausencia de Z-VAD-FMK. El tratamiento de ratas con DCM inducida por adriamicina con Z-VAD-FMK inhibe todos estos eventos. Se encontró que el mecanismo era debido a la disminución del metabolismo mitocondrial y de la tensión retículo endoplásmica. Por lo tanto, Z-VAD-FMK previno la apoptosis cardíaca en ratas con DCM inducida por adriamicina mediante la inhibición de la expresión de las caspasas, que puede tener un efecto protector en la patogénesis de la DCM a través de la vía de señalización de PERK/eIF2 α y del metabolismo mitocondrial.

KEY WORDS: dilated cardiomyopathy, endoplasmic reticulum stress, mitochondrial signal pathway.

Authors who contributed equally to this work

* Authors to whom correspondence should be addressed. E-mail: weichengxi1224@163.com (Cheng-Xi Wei), langzhe73@163.com (Ming Zhao)