

Molecular mechanisms of cardiotoxicity induced by anthracyclines and by radiotherapy

Meccanismi molecolari della cardiotossicità indotta da antracicline e radioterapia

Alessandra Cuomo, MD; Fiorentina Guida, MD; Luigi De Cicco, MD; Paolo Parrella, MD; Anna Bianco, MD; Michele Cellurale, MD; Francesco Curcio, MD; Ilaria Liguori, MD; Giulia Bulli, MD; Riccardo Franco, MD; Amalia Galdieri; Pasquale Abete, MD, PhD; Domenico Bonaduce, MD; Carlo G. Tocchetti, MD, PhD, FHFA; Michele Russo, MS; Valentina Mercurio, MD

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli Federico II

AC e FG hanno ugualmente contribuito al lavoro

Abstract

Il sistema cardiovascolare, con le sue peculiari caratteristiche di scarsa capacità rigenerativa ed enorme sensibilità allo stress ossidativo, è tra i principali bersagli delle tossicità indotte dalla chemioterapia e dalla radioterapia.

Tra i chemioterapici, le Antracicline rappresentano un inequivocabile modello di cardiotossicità, essendone ben caratterizzati i fattori di rischio, l'epidemiologia e i principali meccanismi patogenetici.

La cardiotossicità indotta da Antracicline è in gran parte dei casi ascrivibile ad una cardiopatia dilatativa a prevalente disfunzione sistolica, identificata tramite ecocardiografia come una riduzione di 10 punti della frazione di eiezione (LVEF) rispetto al valore basale o comunque < 50%. La patogenesi del danno cardiaco indotto da antracicline coinvolge meccanismi patogenetici diversi da quelli responsabili dell'attività antineoplastica. Tra questi, lo stress ossidativo, la disfunzione mitocondriale, l'alterazione del pool dei fosfati ad alta energia, la deregolazione del calcio intracellulare e l'alterazione dei pathways trascrizionali coinvolti nel normale funzionamento cardiaco sono tra i più importanti meccanismi coinvolti. La conseguente riduzione dell'efficienza metabolica ed energetica della cellula comporta una riduzione della funzionalità dei sarcomeri e un aumento dell'indice apoptotico cardiomiocitario; tali alterazioni determinano una disfunzione miocardica che progredisce verso l'insufficienza cardiaca conclamata. Trattamenti radioterapici del torace e del mediastino, analogamente alle antracicline, sono in grado di causare danni a livello cardiaco, che, mediamente, si manifestano ad anni dall'irradiamento. Essendo coinvolti il miocardio, i vasi coronarici e il pericardio, le manifestazioni di tale cardiotossicità sono molteplici: la più importante è, senza dubbio, la fibrosi del miocardio che conduce a cardiomiopatia e scompenso cardiaco.

Alla base della comparsa di cardiotossicità indotta da radiazioni vi sono diversi meccanismi fisiopatologici: infiammazione e attivazione di numerose citochine, tra cui interleuchine, fattori di crescita tissutali e molecole di adesione; aumento della produzione di radicali liberi a livello tissutale; comparsa di danno microvascolare, con conseguente ipossia tissutale. Tali meccanismi culminano con l'attivazione di fibroblasti e miofibroblasti e quindi con l'aumento di matrice collagenica e fibrosi; questi processi sono tipici del danno a carico di miocardio e pericardio. A livello coronarico, invece, si assiste ad aumento della formazione di placche ateromatiche che coinvolgono, contrariamente ai normali processi ateromatici, principalmente vasi di piccolo e medio calibro.

Parole chiave: Cardiotossicità, Antracicline, Radioterapia, Stress ossidativo, Cardiomiopatia.

Abstract

The cardiovascular system is one of the main target of toxicity induced by antineoplastic treatments, due to its low replication rates and susceptibility to oxidative stress. Among the antineoplastic drugs, Anthracyclines represent a model of cardiotoxicity and its effects, epidemiology and pathophysiological mechanism are well known. Anthracyclines-induced cardiotoxicity generally consists in a dilated cardiomyopathy with prevalent systolic dysfunction, identified by an echocardiographic reduction of 10% in LVEF (Left Ventricular Ejection Fraction) and/or a LVEF < 50% compared to baseline assessment. This cardiotoxicity is mediated by numerous mechanisms, involving pathways different from its cytotoxic activity. Among all, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, alteration in high energy phosphate pools, calcium deregulation and alterations in genetic pathways are key factors in determining cardiotoxicity induced by anthracyclines. The clinical result to those alterations is a progression from cardiac dysfunction to, eventually, Heart Failure (HF). Radiation treatments, focused on thorax and mediastinum, are, as well, cardiotoxic. Both of those antineoplastic treatments can cause heart damage long after the end of therapy, even years. Radiation-related heart disease (RRHD) involves myocardium, pericardium and coronary vessels, leading to HF and myocardial dysfunction, mostly through myocardial

fibrosis. RRHD is mainly caused by: cytokines and growth factors mediated inflammation; increase in oxidative stress; microvascular damage and, consequently, tissue hypoxia. The final effect of RRHD is a disorganized activation of fibroblasts and myofibroblasts leading to tissue fibrosis. In coronary vessels, on the other hand, there is an increase of atheromatous plaques, involving mostly small and medium vessels.

Key words: Cardiotoxicity, Anthracyclines, Radiotherapy, Oxidative stress, Cardiomyopathy.



[Download](#)

[Download the full article](#)