

MECANISMELE CARDIOTOXICITĂȚII INDUSE DE ANTRACICLINE**ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY MECHANISMS***Alina Bisoc*¹ Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania din BrașovAutor corespondent: *Alina Bisoc*, e-mail alina.bisoc@unitbv.ro**Abstract:**

Anthracycline-induced cardiotoxicity mechanisms are multiple and promoted by direct cardiotoxicity through oxidative “stress” induced by free oxygen radicals and by myocyte apoptosis. The cardiotoxic effects of anthracyclines are influenced by genetic profile, facilitating the intramyocardial increase of the iron ions and the “iron-mediated free radicals”, and the antineoplastic effectiveness can be reduced by the occurrence of anthracycline-induced cardiomyopathy

Key-words: *anthracycline cardiotoxicity, free oxygen radicals, iron ions*

Consensul experților Societății Americane de Ecocardiografie și Asociației Europene de Imagistică Cardiovasculară publicat în anul 2014 în *European Heart Journal* a definit cardiomiopatia indusă de antraciline prin scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng cu peste 10 unități procentuale comparativ cu valoarea anterioară inițierii chimioterapiei sau prin scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng măsurată prin ecocardiografie 2D transtoracică sub valoarea de 53% [13].

Efectul citostatic al antraciclinelor este produs prin două mecanisme: legarea de ADN-ul dublu catenar - ce determină rupturi simple și duble ale acestuia și inhibarea topoizomerazei II - enzimă cu rol fundamental în metabolismul ADN-ului. Aceste mecanisme au loc în celulele cu “turn-over” rapid, ce includ și celulele neoplazice.

Efectele adverse cardiace sunt determinate de dozele de antraciline și cresc cu creșterea dozei totale administrate. Afecțiunile cardiace preexistente cresc riscul de cardiotoxicitate, influențează prognosticul și alegerea terapiei antineoplazice, dar chiar și „tratamentul oncologic optim” poate determina disfuncție cardiacă [1, 12].

Studiile inițiale au apreciat că moartea celulelor miocardice ce apare după utilizarea îndelungată a antraciclinelor se produce prin distrugerea ADN-ului [17]. Date din ultimul deceniu au precizat că mecanismul prin care chimioterapicele generează fenomene toxice este în principal determinat de formarea în timpul metabolizării antraciclinelor a radicalilor

liberi de oxigen (ex: doxorubicina). Speciile reactive de oxigen sunt capabile să producă rupturi ale lanțului de ADN și reprezintă principalul factor incriminat în producerea cardiotoxicității [10, 17, 13].

Antracilinele generează speciile reactive de oxigen, atât pe cale enzimatică, cât și prin acumularea intracelulară de fier și formarea unor complexe stabile antraciclină - fier. S-a constatat faptul că în timpul tratamentului cu doxorubicină în interiorul mitocondriilor din cardiomiocite izolate se produce o acumulare preferențială de fier și de specii reactive de oxigen [14]. Expresia unei proteine mitocondriale care facilitează exportul de fier (ABCB8) scade concentrația fierului și a speciilor reactive de oxigen și oferă protecție împotriva cardiotoxicității in vivo și la șoarecii transgenici. Tratamentul cu dexrazoxane scade nivelul fierului intramitocondrial și atenuează cardiotoxicitatea indusă de antraciline. S-au constatat nivele crescute de fier în cordul pacienților cu cardiomiopatie indusă de antraciline comparativ cu cei cu funcție cardiacă normală sau cu alte tipuri de cardiomiopatii [3, 12, 21]. Aceste date sugerează faptul că efectele cardiotoxice ale doxorubicinei încep prin acumularea intramitocondrială de fier iar scăderea concentrației fierului intramitocondrial oferă protecție împotriva cardiomiopatiei indusă de antraciline [5].

Partea chinonică a antraciclinelor poate fi redusă de către enzimele citosolice la semichinonă. Semichinona poate ulterior dona un electron oxigenului și se formează anionii superoxid. Aceasta este prima etapă în care se

manifestă acțiunea agresivă și toxică a antraciclinelor. Este etapa în care anionul superoxid poate determina distrucții intracelulare direct, sau prin conversia sa în peroxid de hidrogen și în radical hidroxil reactiv. Acești produși sunt foarte toxici și reacționează cu lipidele, proteinele și acizii nucleici, produc peroxidarea lipidelor, depleția peptidelor și distrucții ale ADN-ului.

Mușchiul cardiac are o cantitate mai mică de enzime scavenger în comparație cu alte organe, fapt care crește vulnerabilitatea celulelor miocardice la speciile reactive de oxigen. Susceptibilitatea crescută a celulelor cardiace pentru efectele radicalilor liberi este determinată și de activitatea metabolică intensă a miocardului și de concentrația crescută de cardiolipină (fosfolipidă polinesaturată ce se găsește în interiorul membranei mitocondriale și prezintă o afinitate sporită pentru antraciclina). Miocitele funcționale, în tentativa de a compensa pierderea și de a conserva funcția și structura cardiacă normală, răspund prin hipertrofie. În timp miocitele restante devin tot mai puține și nu mai pot compensa pierderea de celule cardiace, ceea ce duce la apariția insuficienței cardiace [2, 4, 7, 19].

Un aspect particular îl reprezintă pacienții cu sindromul Down. Conform literaturii de specialitate și a studiilor publicate, se consideră că leziunea celulelor miocardice este cauzată de metabolizii antraciclinelor (C-13) care se formează sub acțiunea Carbonil reductazei-1 (CBR1). Gena enzimei responsabile de formarea metabolizilor generatori de efecte toxice (CBR1) se află pe cromozomul 21 și este mai bine exprimată la persoanele care suferă de Trisomia 21 (sindrom Down) [6].

Date din literatură sugerează o susceptibilitate individuală, genetică, pentru cardiotoxicitatea antraciclinelor. Polimorfismul genei Hyaluron Sintetaza 3 poate crește riscul pentru cardiomiopatia indusă de antraciclina. Produsul acestei gene, hyaluronan, reduce speciile reactive de oxigen care sunt răspunzătoare de leziunile miocardice. Anumite genotipuri sunt asociate cu nivele scăzute de hyaluronan și cu protecție inadecvată a cordului în fața injuriei provocate de speciile reactive de oxigen, dar aceste aspecte necesită confirmare prin studii prospective [20].

Cea mai validă ipoteză a apariției cardiomiopatiei citotoxice este aceea a morții miocitelor prin apoptoză și leziuni citotoxice. Mecanismul leziunilor miocitare apare dependent de doză, apoptoza fiind descrisă la dozele mici iar necroza la dozele mari de antraciclina [8, 16]. Examinarea prin microscopie electronică a preparatelor obținute prin biopsie endomiocardică la câteva ore după administrarea de antraciclina a arătat balonizarea mitocondriilor și aglutinarea cromatinei ca semne distinctive ale apoptozei [18]. A fost evidențiată alterarea structurii sarcomerelor cu pierdere de miofibrile, dezorganizare în structura sarcomerelor, dilatarea reticulului sarcoplasmic, vacuolizări citoplasmice ca expresie a leziunilor citotoxice [11, 15]. Necroza miocitară indusă de antraciclina a fost studiată și evidențiată și pe culturi de miocite.

Integritatea sarcomerelor este importantă pentru funcția miocitară, alterarea structurii acestora conduce la alterarea funcției contractile și cardiomiopatie cu disfuncție sistolică ventriculară. Pierderea de miocite scade masa musculară și amplifică reducerea performanței ventriculare. Pierderea de celule miocardice descrise la copiii cu neoplazii contribuie la scăderea indicelui de masă al ventriculului stâng [8, 15].

Iradieră mediastinului agravează efectele cardiotoxice ale antraciclinelor, dar este încă neclar dacă mecanismul este aditiv sau sinergic. Radioterapia apare implicată în apariția cardiomiopatiei prin fibroza progresivă pe care o induce la nivelul structurilor cardiovasculare, mecanism diferit de cel al cardiomiopatiei induse de antraciclina [20].

Remodelarea cardiacă din cardiotoxicitatea precoce ce apare în primul an se manifestă la majoritatea adulților sub forma cardiomiopatiei dilatative. În populația pediatrică au fost descrise cazuri de cardiomiopatie restrictivă în urma radioterapiei asociate [9].

Cardiotoxicitatea tardivă apare la peste 1 an după tratamentul cu antraciclina prin deteriorarea funcției cardiace datorită pierderii de miocite, subțierii peretelui ventricular, și, în unele cazuri, a dilatației ventriculare progresive.

Bibliografie:

- [1] Abraham R, Bassar RL, Green MD. A risk-benefit assessment of anthracycline

- antibiotics in antineoplastic therapy. *Drug Saf* 1996;15(6):406-429.
- [2] Bottone AE, Voest EE, de Beer EL. Impairment of the actin-myosin interaction in permeabilized cardiac trabeculae after chronic doxorubicin treatment. *Clin Cancer Res* 1998; 4(4): 1031-1037.
- [3] Chihara D, Westin JR, Oki Y, Ahmed MA, Do B, Fayad LE, et al. Management strategies and outcomes for very elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma. *Cancer*. 2016;122(20):3145-3151.
- [4] DeAtley SM, Aksenov MY, Aksenova MV, Jordan B, Carney JM, Butterfield DA. Adriamycin-induced changes of creatine kinase activity in vivo and in cardiomyocyte culture. *Toxicology* 1999; 134(1):51-62.
- [5] Ichikawa Y, Ghanefar M, Bayeva M, Wu R, Khechaduri A, Naga Prasad SV, Mutharasan RK, Naik TJ, Ardehali H. Cardiotoxicity of doxorubicin is mediated through mitochondrial iron accumulation. *J Clin Invest* 2014; 124(2): 617–630.
- [6] Kalabus JL, Sanborn CC, Jamil RG, Cheng Q, Blanco JG. Expression of the anthracycline-metabolizing enzyme carbonyl reductase 1 in hearts from donors with Down syndrome. *Drug Metab Dispos* 2010; 38(12):2096–2099.
- [7] Konorev EA, Kennedy MC, Kalyanaraman B. Cell-permeable superoxide dismutase and glutathione peroxidase mimetics afford superior protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity: the role of reactive oxygen and nitrogen intermediates. *Arch Biochem Biophys* 1999;368(2):421-428.
- [8] Lipshultz SE. Exposure to anthracyclines during childhood causes cardiac injury. *Semin Oncol* 2006;33(3 suppl 8):8-14.
- [9] Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, Colan SD. Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2005; 23(12):2629-2636.
- [10] Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, Azarova AM, Tsai YC, Ban Y, Liu LF. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res* 2007; 67(18): 8839-8846.
- [11] Mackay B, Ewer MS, Carrasco CH, Benjamin RS. Assessment of anthracycline cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *Ultrastruct Pathol* 1994; 18(1-2):203-211.
- [12] Nabhan C, Byrtek M, Rai A, Dawson K, Zhou X, Link BK, et al. Disease characteristics, treatment patterns, prognosis, outcomes and lymphoma-related mortality in elderly follicular lymphoma in the United States. *Br J Haematol*. 2015;170:85–95.
- [13] Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014; 27(9): 911-939.
- [14] Rimal H, Lee SW, Lee JH, Oh TJ. Understanding of real alternative redox partner of *Streptomyces peucetius* DoxA: prediction and validation using in silico and in vitro analyses. *Arch Biochem Biophys*. 2015;585:64–74.
- [15] Rowan RA, Masek MA, Billingham ME. Ultrastructural morphometric analysis of endomyocardial biopsies. Idiopathic dilated cardiomyopathy, anthracycline cardiotoxicity, and normal myocardium. *Am J Cardiovasc Pathol* 1988;2(2):137-144.
- [16] Sawyer DB, Fukazawa R, Arstall MA, Kelly RA. Daunorubicin-induced apoptosis in rat cardiac myocytes is inhibited by dexrazoxane. *Circ Res* 1999;84(3):257-265.
- [17] Tewey KM, Rowe TC, Yang L, Halligan BD, Liu LF. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science* 1984; 226(4673): 466-468.
- [18] Unverferth DV, Fertel RH, Talley RL, Magorien RD, Balcerzak SP. The effect of first-dose doxorubicin on the cyclic nucleotide levels of the human myocardium. *Toxicol Appl Pharmacol* 1981; 60(1):151-154.
- [19] Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev* 2011; 7(4): 214-220.
- [20] Wang X, Liu W, Sun CL, Armenian SH, Hakonarson H, Hageman L, Ding Y, Landier W, Blanco JG, Chen L, Quiñones A, Ferguson D, Winick N, Ginsberg JP,

Keller F, Neglia JP, Desai S, Sklar CA, Castellino SM, Cherrick I, Dreyer ZE, Hudson MM, Robison LL, Yasui Y, Relling MV, Bhatia S. Hyaluronan synthase 3 variant and anthracycline-related cardiomyopathy: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol* 2014; 32(7):647-653.

- [21] Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, et al. Authors/task

force members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG): ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801.