



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ
Π.Μ.Σ. ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ
ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: ΕΜΠΛΕΚΟΜΕΝΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

ΒΛΑΧΟΠΟΥΛΟΥ ΚΛΕΟΠΑΤΡΑ

Τεχνολόγος Ιατρικών Εργαστηρίων

A.M. 041815028

Τριμελής Επιτροπή

Τσαρούχας Κων/νος, MD, MSc, PhD, ERT, Επιμελητής
Καρδιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Επιβλέπων
Καθηγητής

Κουρέτας Δημήτριος, Καθηγητής Φυσιολογίας Ζωικών
Οργανισμών- Τοξικολογίας

Νέπκα Χαριτίμη, MD, PhD, Επιμελήτρια Κυτταρολογίας,
Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

Λάρισα 2017

**Στη μητέρα μου,
στον αδερφό μου
και στους φίλους μου
Ελένη, Ασπασία και Κωνσταντίνο**

Η κίνηση που μπορεί και κινεί τον εαυτό της

ΠΛΑΤΩΝ

Ευχαριστίες

Θα ήθελα πρώτα από όλα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή, κύριο Κουρέτα Δημήτριο που με δέχθηκε στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα της Τοξικολογίας, του τμήματος Βιοχημείας και Βιοτεχνολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και μου έδωσε την ευκαιρία να πραγματοποιήσω αυτό το Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα, μέσα από το οποίο κατάφερα να εξελιχθώ ως επαγγελματίας και ως άνθρωπος.

Στη συνέχεια, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά, τον Επιβλέποντα Καθηγητή μου, κύριο Τσαρούχα Κων/νο για την άρτια καθοδήγησή του, για τις πολύτιμες γνώσεις που μου μεταλαμπάδευσε και για την άρτια συνεργασία μας για να καρποφορήσει αυτή η προσπάθεια, αλλά και την κυρία Νέγκα Χαριτίνη για την πολύτιμη συμβολή της.

Θα απευθύνω ένα ευχαριστώ σε όλο το διδακτικό και διοικητικό προσωπικό του Μεταπτυχιακού Προγράμματος της Τοξικολογίας για τη συνεργασία μας.

Τέλος, αυτό το έργο δε θα μπορούσε να ολοκληρωθεί εάν δεν υπήρχε η συμπαράσταση των δικών μου ανθρώπων. Γι' αυτό το λόγο θέλω να ευχαριστήσω τη μητέρα μου, τον αδερφό μου και τους φίλους μου Μαντούδη Ελένη, Κυριτσάκα Ασπασία, Χρηστίδη Κων/νο, Μπαρά Αθανασία, Μαρία Ράπη και Γρίκο Μόσχο για όλες τις στιγμές που βρίσκονταν στο πλάι μου σε αυτό το εγχείρημα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....σελ 6

Abstract.....σελ 7

Πρόλογος.....σελ 8

ΜΕΡΟΣ Α

1. Εισαγωγή.....σελ 10

2. Ορισμός της καρδιοτοξικότητας.....σελ 11

3. Ορισμός του οξειδωτικού στρες.....σελ 16

4. Καρδιοτοξικότητα προκαλούμενη από το οξειδωτικό
στρες.....σελ 21

a. Καρδιοτοξικότητα από το οξειδωτικό στρες των
ανθρακυκλινών.....σελ 21

5. Καρδιοτοξικότητα προκαλούμενη από αρσενικό.....σελ 29

ΜΕΡΟΣ Β

1. Παθοφυσιολογία της καρδιοτοξικότητας.....σελ 34

a. Καρδιακή Ανεπάρκεια.....σελ 36

b. Ισχαιμία.....σελ 44

c. Υπέρταση.....σελ 46

d. Θρομβοεμβολισμός.....σελ 50

2. Μοριακοί Μηχανισμοί Καρδιοτοξικότητας.....σελ 53

3. Παράγοντες που σχετίζονται με την καρδιοτοξικότητα και το
οξειδωτικό στρες.....σελ 74

ΜΕΡΟΣ Γ

1. Βιβλιογραφία.....σελ 85

Περίληψη

Ο όρος καρδιοτοξικότητα χρησιμοποιείται γενικά για να περιγράψει την τοξικότητα που επηρεάζει τη λειτουργία της καρδιάς. Η καρδιοτοξικότητα μπορεί να επέλθει μετά τη χρήση φαρμακευτικών παραγόντων ή μέσω περιβαλλοντικών παραγόντων. Η γνωστότερη μορφή καρδιοτοξικότητας είναι η καρδιοτοξικότητα που προκαλείται από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και η καλύτερα μελετημένη θεραπευτική ουσία είναι η δοξορουβικίνη, η οποία συμβάλει στην εμφάνιση παθοφυσιολογικών συμπτωμάτων όπως καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμία, υπέρταση και θρομβοεμβολισμός. Οι μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση καρδιοτοξικότητας σχετίζονται άμεσα με την παραγωγή και τη ρύθμιση του οξειδωτικού στρες. Η παραγωγή και η ρύθμιση του οξειδωτικού στρες είναι άμεσα συνδεδεμένη με κύρια σηματοδοτικά μονοπάτια του οργανισμού, όπως αυτό των MAP κινασών, αλλά και με μηχανισμούς που έχουν έρθει πρόσφατα στο φως, όπως η παρεμβολή από miRNAs και συμβαίνει κατά κύριο λόγο στα μιτοχόνδρια, όπου τα πολλά από τα εμπλεκόμενα σηματοδοτικά μονοπάτια διασταυρώνονται. Το οξειδωτικό στρες που παράγεται από τη δράση χημειοθεραπευτικών παραγόντων παρεμβάλεται στις διαδικασίες της αύξησης και της επιβίωσης του κυττάρου, με αποτέλεσμα τον εκτεταμένο κυτταρικό θάνατο υγιών κυττάρων, που οδηγεί στην παθοφυσιολογία που αναφέρθηκε. Τέλος, καρδιοτοξικότητα μπορεί να προκληθεί και από διαφορετικού είδους φαρμακευτικές ουσίες, όπως η κοκαΐνη, οι αμφεταμίνες και τα αντικαταθλιπτικά.

Abstract

The term cardiotoxicity is used to describe the toxicity that affects myocardial function. cardiotoxicity can be caused after the use of pharmaceutical compounds or through environmental factors. The most usual form of cardiotoxicity is the one caused from chemotherapeutic agents and the most studied form is doxorubicin-induced cardiotoxicity, which contributes to the development of pathophysiological symptoms such as heart failure, ischemia, hypertension and thromboembolism. The molecular mechanisms underlying cardiotoxicity development are directly associated to oxidative stress production and regulation. These two processes are linked to main signaling pathways, like the MAP kinase pathway, but also to newly studied mechanisms, like miRNA interference and take place in the mitochondria, where most of the signaling pathways crosstalk. Chemotherapy-induced oxidative stress interferes with the processes of cell growth and survival, resulting to extensive cell death incidents, which lead to the aforementioned pathophysiology. Lastly, cardiotoxicity can be induced by non-chemotherapeutic agent like cocaine, amphetamines and antidepressants.

Πρόλογος

Η καρδιοτοξικότητα αποτελεί μία πάθηση της καρδιάς του ανθρώπου, η οποία οφείλεται σε παθολογικές επιδράσεις που ασκούνται από μία σειρά εξωγενών παραγόντων. Η πιο συνηθισμένη μορφή καρδιο τοξικότητας προέρχεται από τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, παλαιάς και νέας τεχνολογίας, οι οποίοι επηρεάζουν την εύρυθμη λειτουργία της καρδιάς και οδηγούν σε μεγάλα επίπεδα απόπτωσης. Παρόλα αυτά, η καρδιοτοξικότητα μπορεί να οφείλεται και σε άλλους βλαπτικούς παράγοντες, όπως αυτοί του εργασιακού περιβάλλοντος, με χαρακτηριστικό παράδειγμα το στοιχείο αρσενικό.

Για την καρδιοτοξικότητα δεν υπάρχει συγκεκριμένος ορισμός, αλλά γνωρίζουμε ότι οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα που σχετίζονται με την καρδιομυοπάθεια, όπως η δυσλειτουργία της LV, αλλά και συμπτώματα που σχετίζονται με τη συγκοπή. Η καρδιοτοξικότητα κατηγοριοποιείται σε σχέση με την αντικαρκινική θεραπεία σε τρεις περιπτώσεις. Η πρώτη αφορά την οξεία μορφή που διαθέτει μία σειρά συμπτωμάτων, όπως το σύνδρομο περικαρδίτιδας, την υποξεία, η οποία μαζί με την οξεία, μπορεί να εμφανιστούν ελάχιστες εβδομάδες μετά την έναρξη μίας αντικαρκινικής θεραπείας. Τέλος, υπάρχει και η χρόνια καρδιοτοξικότητα, η οποία μπορεί να εμφανιστεί νωρίς, μέσα σε 1 έτος από τη λήξη της χημειοθεραπείας ή αργότερα συνήθως μετά την πάροδο ενός έτους από τη λήξη της αντικαρκινικής αγωγής. Το σημαντικότερο σύμπτωμα της χρόνιας μορφής είναι η δυσλειτουργία της LV που οδηγεί σε καρδιοπάθεια και τέλος σε θάνατο.

Οι ουσίες που ευθύνονται για την εμφάνιση της καρδιοτοξικότητας και που θεωρούνται παράλληλα και ως παράγοντες κινδύνου είναι οι χημειοθεραπευτικές ουσίες, αλλά ιδιαίτερα συγκεκριμένες κατηγορίες τους. Η μεγαλύτερη κατηγορία που ενοχοποιείται για την εμφάνιση της παθολογίας αυτής είναι οι ανθρακυκλίνες. Επιπλέον, στην εμφάνιση της καρδιοτοξικότητας εμπλέκονται οι αλυλιωτικοί παράγοντες, οι αντιμεταβολίτες, οι αντιμιτωτικοί παράγοντες, οι αναστολείς υποδοχέων, η ραδιοθεραπεία και πρόσφατα, ενοχοποιούνται νέοι παράγοντες που εισάγονται στη χημειοθεραπεία ως σκευάσματα νέας τεχνολογίας. Τέλος, σημαντικό

ρόλο φαίνονται να παίζουν και ουσίες όπως οι αμφεταμίνες, τα αντικαταθλιπτικά, η κοκαΐνη και άλλες ναρκωτικές ουσίες αναψυχής.

ΜΕΡΟΣ Α.

1. Εισαγωγή

Η πιο αποτελεσματική μορφή θεραπείας του καρκίνου μέχρι στιγμής και αυτή που εφαρμόζεται στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών είναι αυτή της χημειοθεραπείας. Η χημειοθεραπεία αρχικά γίνονταν με τη μορφή χορήγησης μίας κυτταροτοξικής φαρμακευτικής ουσίας στον ασθενή, με το σκεπτικό ότι τα καρκινικά κύτταρα, τα οποία έχουν έναν ασταμάτητο μεταβολισμό, θα προσλάβουν πρώτα τον κυτταροτοξικό παράγοντα και στη συνέχεια θα μπου σε μία διαδικασία κυτταρικού θανάτου. Παρόλα αυτά, η χρήση μόνο μίας ουσίας φάνηκε ότι δεν είχε τα επιθυμητά αποτελέσματα για πολλά είδη καρκίνου, τα οποία εμφανίζουν μεγάλη ετερογένεια εντός του όγκου, γεγονός που έθεσε τη βάση για το επόμενο βήμα στο επίπεδο της χημειοθεραπείας. Για την καλύτερη απόκριση των καρκινικών κυττάρων ενός όγκου, δοκιμάστηκαν πλέον, χορηγούμενοι συνδυασμοί κυτταροτοξικών ουσιών, η επονομαζόμενη συνδυασμένη χημειοθεραπεία. Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία είχε ένα πολύ σημαντικό αποτέλεσμα και μία τεράστια παρενέργεια σε όλους τους ασθενείς. Το επιθυμητό αποτέλεσμα που προέκυψε από αυτή είναι η αυξημένη πενταετής και συνολική επιβίωση των ασθενών. Στον αντίποδα, η μεγάλη παρενέργεια που προήλθε από τη συνδυασμένη χημειοθεραπεία είναι η εμφάνιση και στη συνέχεια, η αύξηση της τοξικότητας. Αν και οι επιπλοκές που προέκυψαν από αυτές τις φαρμακευτικές ουσίες περιορίζονται μόνο στους ταχέως αναπτυσσόμενους ιστούς, όπως ο μυελός των οστών και ο γαστρεντερικός σωλήνας, φαίνεται ότι η καρδιοτοξικότητα τόσο σε πρώιμο στάδιο, όσο και σε όψιμο έχει πάντα μία αυξανόμενη συχνότητα στους ασθενείς στους οποίους εμφανίζεται (Perry MC et al, 1986, de Formi et al., 1994, Frishman WH. Et al, 1996).

Οι μόνες ανιχνεύσιμες παρενέργειες της χημειοθεραπείας στις πρώτες φάσεις της εφαρμογής της ήταν η ορθοστατική υπόταση και σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, κάποια περιστατικά με έμφραγμα του μυοκαρδίου (Joesuu H, 1989), κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τον παράγοντα βινκριστίνη, καθώς επίσης και διάμεση νόσος των πνευμόνων και ήπια πνευμονική υπέρταση κατά τη θεραπεία με μπλεομυκίνη ή μπουσουλφάνη. Οι παρενέργειες της χημειοθεραπείας και ιδιαίτερα η σοβαρότητα των συμπτωμάτων της καρδιοτοξικότητας επιδεινώθηκαν ακόμη περισσότερο με την ευρεία χρήση των ανθρακυκλινών (Watts R.G., 1991).

2. Ορισμός της καρδιοτοξικότητας

Οι γνώσεις μας για την καρδιοτοξικότητα από μία επιδημιολογική σκοπιά είναι λίγες και ανεπαρκείς για διάφορους λόγους: Οι έρευνες που γίνονται όλα αυτά τα χρόνια για να μελετήσουν το φαινόμενο της καρδιοτοξικότητας δεν ακολουθούν ένα συγκεκριμένο πρωτόκολλο για την πειραματική προσέγγισή της και ο ορισμός της καρδιοτοξικότητας ως όρος αυτός καθεαυτός διαφέρει πολύ ανά τους ερευνητές (Dolci, 2008). Ακόμη και τα μέχρι τώρα δεδομένα που εξετάζουν και προτείνουν παράγοντες κινδύνου γι' αυτήν την παρενέργεια της χημειοθεραπείας είναι αμφιλεγόμενοι και εξαρτώνται από πολλές επιμέρους παραμέτρους. Στην παγκόσμια βιβλιογραφία δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες σε μεγάλες ομάδες ασθενών, πολύ καλά χαρακτηρισμένες και με ιδιαίτερα κριτήρια επιλογής για να συμπεριληφθούν στις έρευνες, οι οποίοι ακολουθούν μία θεραπευτική αγωγή με σύγχρονες χημειοθεραπευτικές ουσίες, όπως οι ανθρακυκλίνες. Η γνώση για τη σχέση μεταξύ των ανωμαλιών που ανιχνεύονται από μη επεμβατικές καρδιακές εξετάσεις και από καταστάσεις που εξετάζουν την κλινική κατάσταση των ασθενών δεν είναι καλά καθορισμένες (Hudson MM et al, 2007).

Η έναρξη της καρδιοτοξικότητας, ακόμη και χωρίς να υπάρχουν συμπτώματα, επηρεάζει αρνητικά, όχι μόνο την καρδιολογική έκβαση των ασθενών με καρκίνο, αλλά σε μεγάλο βαθμό μειώνει το εύρος των κατάλληλων θεραπειών (Perez EA, Rodeheffer R, 2004, Singal PK, Iliskovic N, 1998).

Συνήθως, αναγνωρίζονται 2 μορφές καρδιοτοξικότητας που εμφανίζονται μετά τη χημειοθεραπεία: (1) Οξεία ή υποξεία καρδιοτοξικότητα, η οποία ανιχνεύεται πιο σπάνια, μπορεί να συμβεί οποιαδήποτε στιγμή από την έναρξη της χημειοθεραπείας μέχρι και 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της αγωγής. Σε αυτή τη μορφή, τα πιο κοινά κλινικά ευρήματα κυμαίνονται από ανωμαλίες στην κοιλιακή επαναπόλωση και αλλαγές στη διάρκεια του QT σε υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες ή σε οξεία στεφανιαία σύνδρομα, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, και περικαρδίτιδα / σύνδρομα που ομοιάζουν στην μυοκαρδίτιδα (Ewer, 2005).

(2) Χρόνια καρδιοτοξικότητα, η πιο συχνή δοσο-εξαρτώμενη μορφή συσσωρευτικά, μπορεί να διαφοροποιείται σε 2 υποκατηγορίες με βάση τη χρονική στιγμή της

έναρξης των κλινικών συμπτωμάτων: πρόιμη, εντός 1 έτους από τη λήξη της χημειοθεραπείας, και όψιμη, μετά από 1 χρόνο. Το πιο χαρακτηριστικό σημάδι της χρόνιας καρδιοτοξικότητας είναι ασυμπτωματική συστολική και / ή διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας που οδηγεί σε σοβαρή συμφορητική καρδιομυοπάθεια και μπορεί, με τη σειρά της, να οδηγήσει τελικά στο θάνατο. Η συχνότητα εμφάνισης της χρόνιας καρδιοτοξικότητας εξαρτάται από διάφορους παράγοντες κινδύνου (π.χ., συνολική χορηγούμενη δόση των αντι-νεοπλασματικών φαρμάκων, το χρόνο της παρακολούθησης, την ηλικία του ασθενούς, το φύλο, την ιστορία των καρδιακών διαταραχών, και την προηγούμενης μεσοθωράκιας ακτινοβολίας) και σε σχέση με τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό της καρδιοτοξικότητας, θεωρείται ότι οι ομάδες κινδύνου κυμαίνονται από το 5% έως 65% των ασθενών, ανάλογα με τις μελέτες στις οποίες συμμετείχαν. (Mackay B, et al, 1994, Legha S et al, 1982, Ewer MS et al, 2004)

Επιπλέον, παλιότερα χρησιμοποιούνταν ο όρος καρδιακή δυσλειτουργία που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία (chemotherapy-related cardiac dysfunction, CRCDC). Η CRCDC ήρθε στο προσκήνιο, προκαλώντας ανησυχία σχετικά με τη χημειοθεραπεία στις αρχές της δεκαετίας του 1970, όταν είχαν δείξει ότι ανθρακυκλίνες επιδεικνύουν συσσωρευτικά δόσοεξαρτώμενη καρδιακή δυσλειτουργία (Joensuu, Heikki, 1989) Αργότερα αναλύσεις από Von Hoff και συν (Frishman WH et al, 1997) της καρδιακής λειτουργίας σε περισσότερους από 2.000 ασθενείς που λάμβαναν ανθρακυκλίνες ως θεραπεία, αποδείχθηκε η σχετική ασφάλεια της χαμηλής συσσωρευτικής δόσης των φαρμακευτικών ουσιών και η δραματικά αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας σε υψηλότερα αθροιστικές δόσεις (Ewer MS, 2005).

Μια αθροιστική δόση των 550 mg / m² δοξορουβικίνης, η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη ανθρακυκλίνη, θεωρείται ότι καταπολεμά αποτελεσματικά τον όγκο και ταυτόχρονα δε φέρει τον κίνδυνο της καρδιακής δυσλειτουργίας, διατηρώντας τον σε αποδεκτά επίπεδα. Οι Billingham et al, και αργότερα Mackay et al, έδειξαν ότι η ανθρακυκλίνη συνδέεται με την καρδιακή ανεπάρκεια και με δομικές ανωμαλίες οι οποίες προσδιορίζονται στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Οι ανακαλύψεις αυτές έγιναν μετά από αναλύσεις καρδιακών υλικών βιοψίας. Τα ευρήματα αυτών των αναλύσεων περιλάμβαναν κενοτόπια και μυοϊνίδια αποδιοργανωμένα και εγκαταλελειμμένα, και σε υψηλότερες αθροιστικές δόσεις,

μυοκυτταρική νέκρωση της καρδιακής δομής. Αυτές οι ανωμαλίες που προκαλεί η ανθρακυκλίνη συνδέονται και σχετίζονται με την καρδιακή δυσλειτουργία. (Billingham et al, 1978) Η καρδιακή δυσλειτουργία ή κυτταροτοξικότητα αποτελεί μια οντότητα που θα πρέπει πλέον να θεωρηθεί τύπου I CRCD δεδομένου ότι διαφέρει από ένα άλλο τύπο CRCD, ο οποίος έχει περιγραφεί βιβλιογραφικά πιο πρόσφατα και δεν συνεπάγεται συγκοπή που προκαλείται από τύπου I CRCD.

Η CRCD τύπου I είναι καλά κατανοητή μέχρι στιγμής, διότι υπάρχουν περισσότερα δεδομένα για αυτή τη μορφή. Έχουν αναγνωριστεί αρκετοί παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με αυτή τη δυσλειτουργία έπειτα από χημειοθεραπεία και σχετίζονται κοινώς με αυξημένη τελοδιαστολική πίεση της αριστερής κοιλίας (Minow R et al, 1977). Μέθοδοι για την μετρίασμό του τύπου I CRCD περιλαμβάνουν παρατεταμένη χορήγηση φυτικών παρασκευασμάτων (Legha S et al, 1982) και τη χρήση του ελεύθερων ριζών δεξραζοζάνης (Swain SM, et al, 2004). Λιποσωμικά συστήματα χορήγησης και λιγότερο τοξικά ανάλογα διερευνούνται όλο και περισσότερο ως εναλλακτικές προσεγγίσεις θεραπείας (Ewer MS et al, 2004). Σχετικά πρόσφατα, η δοξορουβικίνη αποδείχθηκε ότι είναι σημαντικά πιο καρδιοτοξική από ό, τι είχε προηγουμένως θεωρηθεί (Swain SM et al, 2003). Επιπλέον, σήμερα πιστεύεται ότι ο τύπος I καρδιακής βλάβης πραγματοποιείται από τις πρώτες χορηγήσεις των φαρμακευτικών παρασκευασμάτων και ότι η τοξικότητα ακολουθεί μια απλή μαθηματική σχέση. Εφόσον οι βλάβες που προκαλούνται από το φαρμακευτικό παράγοντα ξεπεράσουν ένα συγκεκριμένο όριο, τότε επέρχεται αναπόφευκτα ο κυτταρικός θάνατος (Ewer MS et al, 2004b). Αν και το καρδιαγγειακό σύστημα μπορεί να αντισταθμίσει την απώλεια κυττάρων, η βλάβη του μυοκαρδίου κατά κύριο λόγο εκφράζεται κλινικά με τη διατήρηση της δυσλειτουργίας της LV, καθιστώντας τον ασθενή πιο ευάλωτο σε διαδοχικές λοιμώξεις και καρδιομυοπάθειες (Ali MK et al, 1994). Μη επεμβατικές δοκιμές για την ποσοτικοποίηση και την έκταση της καρδιακής αλλαγής δεν έφερε το αναμενόμενο αποτέλεσμα λόγω έλλειψης ευαισθησίας των (Ewer MS et al, 1999).

Μέχρι πρόσφατα, η καρδιακή δυσλειτουργία σε συνδυασμό με οποιοδήποτε χημειοθεραπευτικό παράγοντα, φαίνεται να έχει σχέση με τη δοξορουβικίνη και τη δράση της στην καρδιακή δυσλειτουργία. Όλα τα φάρμακα με οποιοδήποτε τεκμηριωμένο βαθμό καρδιοτοξικότητας επιφέρουν ένα παρόμοιο αποτέλεσμα στους

ασθενείς και ιδιαίτερα στην καρδιά αυτών των ασθενών με μακροπρόθεσμα επακόλουθα (Ewer MS et al, 2005).

Όλος αυτός ο τρόπος σκέψης έχει αμφισβητηθεί με την ανακάλυψη ενός νέου παράγοντα θεραπείας για τον καρκίνο του μαστού, την τραστουζουμάμπη, το οποίο είναι μονοκλωνικό αντίσωμα ενάντια στον υποδοχέα HER-2. Η αρχική καρδιακή τοξικότητα που αποδίδεται στην τραστουζουμάμπη πιστεύεται ότι είναι είτε λιγότερο σοβαρή από ό, τι οι προηγούμενες ανθρακυκλίνες, ή κάτω από το όριο της τυπικής καρδιοτοξικότητας, προκαλώντας όμως καρδιακές αλλαγές που συνδέονται με ανθρακυκλίνες. Τα αποτελέσματα των εκτεταμένων δοκιμών και η κλινική εμπειρία με τραστουζουμάμπη αποκάλυψε την πραγματική κλινική και μηχανιστική διαφορά μεταξύ της καρδιακής της επιδράσης και τις επιδράσεις των ανθρακυκλινών. Οι διαφορές μεταξύ της τραστουζουμάμπης και των υπόλοιπων ανθρακυκλινών στη CRCD και οι συνέπειες που συνδέονται με αυτές τις διαφορές είναι πλέον επαρκώς σαφείς για να προσδιορίσουν μια εναλλακτική μορφή της συγκοπής που προκαλείται από την καρδιακή δυσλειτουργία, την οποία τώρα κατατάσσουν ως τύπου II CRCD.

Τα ακόλουθα χαρακτηριστικά του τύπου II CRCD τονίζουν τις βαθιές αντιθέσεις της με την τύπου I CRCD: δεν είναι δοσοεξαρτώμενη, δεν φαίνεται να συμβαίνει σε όλους τους ασθενείς, εκφράζεται σε ένα ευρύ φάσμα σοβαρότητας όταν συμβαίνει, και δεν σχετίζεται με αναγνωρίσιμες μικρής κλίμακας ανωμαλίες (Swain SM, Vici P, 2014· Ewer MS et al, 2005· Ali MK et al, 1994) Το αναφερόμενο ποσοστό CRCD με χρήση trastuzumab απουσία οποιασδήποτε θεραπείας με ανθρακυκλίνες ανέρχεται στο 3% (2% [New York Heart Association] κατηγορίας III ή IV σοβαρότητα).

Το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε 5% (4% της κατηγορίας III / IV), όταν μία ανθρακυκλίνη δίνεται πριν τη χορήγηση τραστουζουμάμπης, (Seidman A et al, 2002) πιθανόν αντανακλώντας το πώς η ανθρακυκλίνη συνδέεται με τη βλάβη του μυοκαρδίου (Ewer MS et al, 2004 c). Η CRCD αυξάνεται σημαντικά περισσότερο όταν η τραστουζουμάμπη δίνεται ταυτόχρονα με μία ανθρακυκλίνη. Για παράδειγμα, το αναφερόμενο συνολικό ποσοστού CRCD για trastuzumab σε συνδυασμό με doxorubicin και κυκλοφωσφαμίδη είναι 27% (16% της κατηγορίας III / IV) (Seidman A et al, 2002). Η τύπου II CRCD φαίνεται να είναι αναστρέψιμη σε υψηλό βαθμό, εκτιμώντας ότι ο τύπος I δεν είναι, το οποίο είναι ίσως η μεγαλύτερη διάκριση μεταξύ των δύο κατηγοριών καρδιοτοξικότητας. Το αναφερόμενο ποσοστό της βελτίωσης

των ασθενών μεταξύ λίγων μηνών, σύμφωνα με το πρότυπο της ιατρικής διαχείριση της CHF [συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια] που συνδέονται με χρήση τραστουζουμάμπης είναι 79% (Seidman A et al, 2002). Η CRCD που προκαλείται από τη χρήση τραστουζουμάμπης επίσης, μπορεί να βελτιωθεί από μόνη της και κατά τη διάρκεια της ενεργού θεραπείας με τον χημειοθεραπευτικό αυτό παράγοντα (Suter TM et al, 2004).

3. Ορισμός του οξειδωτικού στρες

Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου είναι τα φυσιολογικά προϊόντα του μεταβολισμού του οξυγόνου και είναι απαραίτητες για την άμυνα του οργανισμού. Είναι άτομα ή μόρια που έχουν χάσει ένα ηλεκτρόνιο και γι' αυτό το λόγο γίνονται εξαιρετικά δραστικά επειδή έχουν την τάση να δεσμεύσουν άλλα άτομα ή μόρια (πρωτεΐνες, λιπίδια κλπ). Όταν όμως τα επίπεδα των ελευθέρων ριζών οξυγόνου υπερβαίνουν τα φυσιολογικά όρια, τότε μιλάμε για οξειδωτικό στρες. Ένα φαινόμενο που γίνεται καταστροφικό για τους ιστούς και κατ' επέκταση για την υγεία του οργανισμού. Το οξειδωτικό στρες ευθύνεται σχεδόν για όλες τις εκφυλιστικές παθήσεις, καθώς και την πρόωγη γήρανση (Panis C et al, 2012). Οι κυριότεροι παράγοντες που αυξάνουν τα επίπεδα των ελευθέρων ριζών και προκαλούν οξειδωτικό στρες είναι :

- το άγχος
- η περιβαλλοντική ρύπανση (μόλυνση νερού, αέρα, τροφής)
- η ηλιακή (υπεριώδης) ακτινοβολία
- διαφόρων τύπων ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία
- η βαριά σωματική άσκηση
- το κάπνισμα
- η κακή διατροφή
- οι ασθένειες
- τα φάρμακα
- το αλκοόλ
- τοξικές ουσίες

Με τις οξειδώσεις που δημιουργούν οι παραπάνω παράγοντες (λόγω των αυξημένων επιπέδων των ελευθέρων ριζών) επέρχονται αλλοιώσεις στην κυτταρική μεμβράνη και σε άλλα δομικά συστατικά του κυττάρου. Έτσι έχουμε μια σειρά παθολογικών καταστάσεων και ασθενειών όπως :

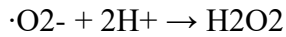
- Καρδιαγγειακές παθήσεις
- Καρκίνος

- Ρευματικά νοσήματα
- Αρθρίτιδες
- πρόωρο Γήρας
- Καταρράκτης
- Γεροντική Άνοια
- Alzheimer
- Νόσος του Parkinson
- Διαβήτης
- Αλλεργίες
- Άσθμα
- Παχυσαρκία
- Ηπατοπάθειες
- Λοιμώξεις
- Φλεγμονές κλπ.

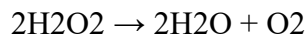
Η κυριότερη πηγή ROS [ενεργές ρίζες οξυγόνου] στον άνθρωπο είναι η διαρροή ενεργοποιημένου οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια, το οποίο φυσιολογικά εμφανίζεται ως ενδιάμεσο κατά τη διάρκεια της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης και η τελική του τύχη είναι ο σχηματισμός μορίων νερού. Επιπρόσθετα, οι αντιδράσεις ουβικινόνης της αναπνευστικής αλυσίδας έχουν και αυτές μια ατυχή τάση να προκαλούν διαρροή ηλεκτρονίων απευθείας στο οξυγόνο. Συνολικά, μέχρι και 2% του οξυγόνου που εισέρχεται στην αναπνευστική αλυσίδα σχηματίζει ανιόντα σουπεροξειδίου ($\cdot\text{O}_2^-$). Υποστηρίζεται ότι οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις στις οποίες συμμετέχουν φλαβινοπρωτεΐνες επίσης συνεισφέρουν ένα ποσοστό των συνολικών ROS. Υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2) μπορούν να παράγουν ποικίλα ένζυμα, μεταξύ των οποίων αρκετές οξειδάσες. Τα κυριότερα από αυτά είναι η οξειδάση της ξανθίνης, η οξειδάση του NADPH και το σύμπλεγμα του κυτοχρώματος P450 (Thorn F.C. et al, 2011).

Προκειμένου να διατηρηθεί η κυτταρική ομοιόσταση, είναι αναγκαίο να εγκατασταθεί μια ισορροπία μεταξύ δημιουργίας και αδρανοποίησης των ROS. Τα κυριότερα αντιοξειδωτικά όπλα που διαθέτει το κύτταρο είναι (Minotti G. Et al, 2004).

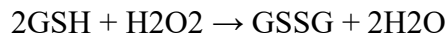
Η δισμουτάση του σουπεροξειδίου (SOD), που καταλύει την αντίδραση:



Η καταλάση, που καταλύει την αντίδραση:



Η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης, που καταλύει την αντίδραση:



Αρκετά ακόμη ένζυμα είναι γνωστό ότι έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες, όπως η τρανσφεράση γλουταθειόνης-S και οι αφυδρογονάσες αλδεϋδών. Ως περισυλλέκτες ελευθέρων ριζών χαρακτηρίζονται μόρια που αντιδρούν με τις ελεύθερες ρίζες και τις καθιστούν ακίνδυνες. Οι βιταμίνες A, D και E, καθώς και διάφορα φυτοχημικά, όπως οι φαινόλες, οι πολυφαινόλες και τα φλαβονοειδή είναι εν δυνάμει περισυλλέκτες ελευθέρων ριζών και μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης πολλών χρόνιων εκφυλιστικών νοσημάτων (Angsutararux P et al, 2015).

Τα στοιχεία μετάπτωσης (κυρίως ο σίδηρος, ο χαλκός, το χρώμιο, το βανάδιο και το κοβάλτιο) μπορούν να λειτουργήσουν ως οξειδοαναγωγικοί παράγοντες, προσλαμβάνοντας ή προσφέροντας ηλεκτρόνια σε άλλα μόρια. Η δράση αυτή καταλύει το σχηματισμό αντιδραστικών ριζών, στις οποίες ανήκουν και οι ROS. Η πιο σημαντική αντίδραση, γνωστή ως αντίδραση Haber-Weiss, είναι αυτή κατά την οποία η ρίζα υδροξυλίου παράγεται από ανηγμένο σίδηρο και υπεροξείδιο του υδρογόνου: (Theil E.C. et al, 1987)



Η ρίζα αυτή μπορεί στη συνέχεια να προκαλέσει τροποποιήσεις αμινοξέων και υδατανθράκων, υπεροξείδωση λιπιδίων και οξείδωση νουκλεοτιδίων. Τα περισσότερα ένζυμα που παράγουν ROS περιέχουν κάποιο από αυτά τα μέταλλα. Η παρουσία των εν λόγω μετάλλων σε βιολογικά συστήματα σε ελεύθερη μορφή (χωρίς να είναι δεσμευμένα από πρωτεΐνες) αυξάνει σημαντικά τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες (Minotti G. Et al, 2001).

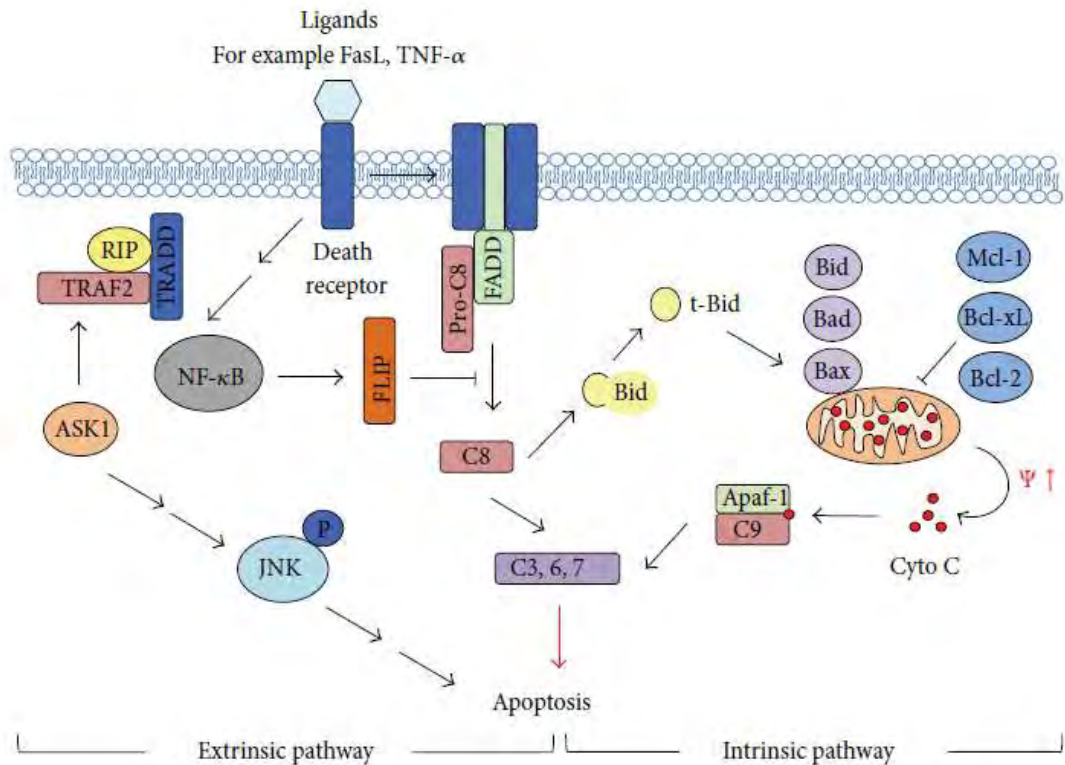
Στον άνθρωπο, η αιμοχρωμάτωση σχετίζεται με υψηλά επίπεδα σιδήρου στους ιστούς, ενώ η ασθένεια του Wilson με υψηλά επίπεδα χαλκού. Επίσης, η αντίδραση στοιχείων μετάπτωσης με πρωτεΐνες που έχουν οξειδωθεί από ROS δίνει

αντιδραστικά προϊόντα που συσσωρεύονται με τον καιρό και συμβάλλουν στη γήρανση και στην παθογένεια ασθενειών. Για παράδειγμα, στη νόσο του Alzheimer υπεροξειδωμένα λιπίδια και πρωτεΐνες συσσωρεύονται στα λυσοσώματα των εγκεφαλικών κυττάρων (Minotti G et al, 1999)

Ορισμένα οργανικά συμπλέγματα μπορούν επίσης να δράσουν ως καταλύτες για την παραγωγή ROS. Η πιο σημαντική τάξη τέτοιων συμπλεγμάτων είναι οι κινόνες. Αυτές δίνουν οξειδοαναγωγικούς κύκλους μετασχηματιζόμενες σε ημικινόνες και υδροκινόνες, καταλύοντας το σχηματισμό ανιόντων σουπεροξειδίου από μοριακό οξυγόνο και υπεροξειδίου του υδρογόνου από ανιόντα σουπεροξειδίου (Devasagayam T.P.A. et al, 2004).

Οξειδωτικό στρες που προκαλείται από το ουρικό οξύ φαίνεται ότι εμπλέκεται στο σύνδρομο Lesch-Nyhan και στο μεταβολικό σύνδρομο. Ομοίως, η παραγωγή ROS παρουσία ομοκυστεΐνης παίζει ρόλο στην εμφάνιση ομοκυστινουρίας, καθώς επίσης και αθηροσκλήρωσης, εγκεφαλικών επεισοδίων και νόσου Alzheimer (Deavall E.G. et al, 2012).

Χημικά, το οξειδωτικό στρες σχετίζεται είτε με την αυξημένη παραγωγή ROS είτε με τη μείωση των αντιοξειδωτικών εφεδρειών του οργανισμού, όπως του μηχανισμού ανηγμένης και οξειδωμένης γλουταθειόνης (GSH/GSSG). Οι ROS προκαλούν υπεροξειδωτική βλάβη των λιπιδίων, των πρωτεϊνών και του DNA, οδηγώντας στην εμφάνιση καρκίνου, πρόωρης γήρανσης και εκφυλιστικών νοσημάτων. Οι επιπτώσεις του οξειδωτικού στρες εξαρτώνται από την έκταση των μεταβολών αυτών: Το κύτταρο είναι ικανό να ανακτήσει την αρχική του κατάσταση μετά από περιορισμένη οξειδωτική βλάβη. Σοβαρότερες διαταραχές, ωστόσο οδηγούν στον κυτταρικό θάνατο, είτε με τη διαδικασία της απόπτωσης (όταν είναι μέτριας ισχύος), είτε με άμεση κυτταρική νέκρωση (όταν είναι πολύ ισχυρές) (Sabri A. et al, 2003).



Εικόνα 1. Οι μοριακοί μηχανισμοί που λαμβάνουν μέρος στον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από οξειδωτικό στρες [TNF- α , Tumor Necrosis Factor alpha, FasL, Fas Ligand, TRADD, Tumor necrosis factor receptor type 1-associated DEATH domain protein, RIP, receptor-interacting protein kinase, TRAF2, TNF receptor-associated factor 2, NF- κ B, Necrosis Factor- κ B, ASK1, Apoptosis signal-regulating kinase 1, JNK, c-Jun N-terminal kinase, FADD, Fas-Associated protein with Death Domain, FLIP, FLICE-like inhibitory protein, C 3, 6, 7, 8, 9 Caspases 3, 6, 7, 8, 9, Cyto C, Cytochrome C, Bid, BH3 interacting-domain death agonist, Bad, Bcl-2-associated death promoter, Bax, bcl-2-like protein 4, Mcl-I, Induced myeloid leukemia cell differentiation protein I, Bcl- xL, B-cell lymphoma-extra large, Bcl-2, B-cell lymphoma 2 (Angsutararux P, Luanpitpong S, Issaragrisil S., 2015)

Καρδιοτοξικότητα προκαλούμενη από το οξειδωτικό στρες.

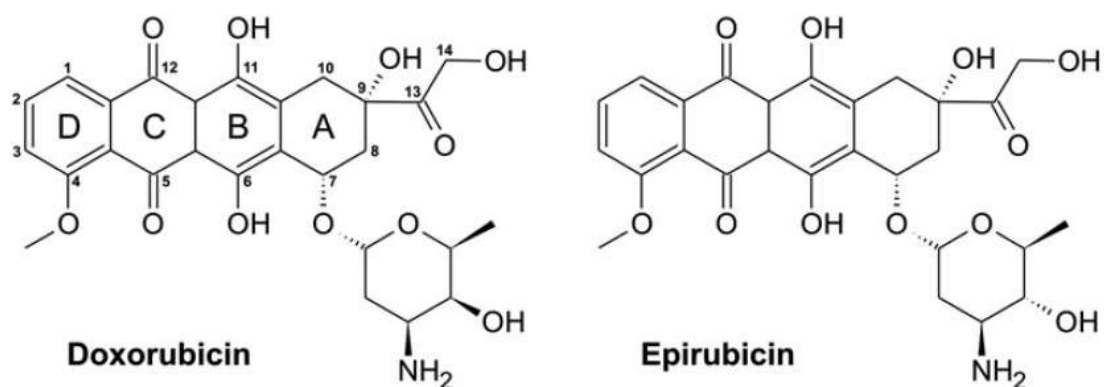
Καρδιοτοξικότητα από το οξειδωτικό στρες των ανθρακυκλινών

Οι ανθρακυκλίνες είναι ενώσεις που χρησιμοποιούνται ευρέως για την καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων, οι οποίες όμως προκαλούν φαινόμενα καρδιοτοξικότητας. Η πρώτη ανθρακυκλίνη (ANT), η δαυνορουμπικίνη (DAU, daunorubicin), απομονώθηκε το 1962, ως αντιβιοτική ουσία, που χρησιμοποιήθηκε όμως και για τη θεραπεία της οξείας παιδιατρικής λευχαιμίας [Tan C et al, 1967]. Κατά την πορεία της ίδιας δεκαετίας απομονώθηκε και η δοξορουβικίνη (DOX) από το στέλεχος του *S. Peucetius var. caesioides* [Arcamone F. Et al, 1969]. Έκτοτε, με συνεχείς μελέτες που έγιναν, φάνηκε ότι η δοξορουβικίνη είναι μία ουσία με μεγάλο εύρος θεραπευτικών δράσεων στο πεδίο του καρκίνου. Η ουσία αυτή μπορεί να είναι αποτελεσματική σε αιματολογικούς όγκους, αλλά και σε συμπαγείς όγκους, συμπεριλαμβανόμενων των όγκων του μαστού, των ωοθηκών, του γαστρικού, του μαλακού ιστού, των οστικών σαρκωμάτων, του πολλαπλού μυελώματος και των λεμφωμάτων non-Hodgkin και Hodgkin [Arcamone F. Et al, 1969]. Αρκετά αργότερα, απομονώθηκαν αρκετές νεότερες ανθρακυκλίνες, όπως η επιρουβικίνη (EPI), με ιδιαίτερη δράση στους καρκίνους του μαστού, του στομάχου και του ουροποιητικού [Bonfante V et al, 1980]. Επιπρόσθετα, κατασκευάστηκε ένα ανάλογο της DAU, η ιδιουβικίνη με ακόμη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα ενάντια στις οξείες μυελογενείς λευχαιμίες [Bonfante V et al, 1983]. Η βαλρουβικίνη, ένα ημισυνθετικό ανάλογο της δοξορουβικίνης, έχει χαρακτηριστεί ως ακατάλληλο για χρήση, εξαιτίας της πολύ μεγάλης τοξικότητάς της, αλλά μπορεί παρόλα αυτά να ενεθεί απευθείας στην ουροδόχο κύστη για τη θεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου [Greenberg RE et al, 1997]. Επιπλέον, η μιτοξαντρόνη, παρόλο που δεν κατατάσσεται στις ανθρακυκλίνες, έχει αρκετά κοινά χαρακτηριστικά με αυτές, συμπεριλαμβανόμενης και της μεγάλης καρδιοτοξικότητας και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία καρκίνων όπως αυτός του μαστού, του προστάτη, της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας και του λεμφώματος non-Hodgkin [Goodman LS et al, 2010].

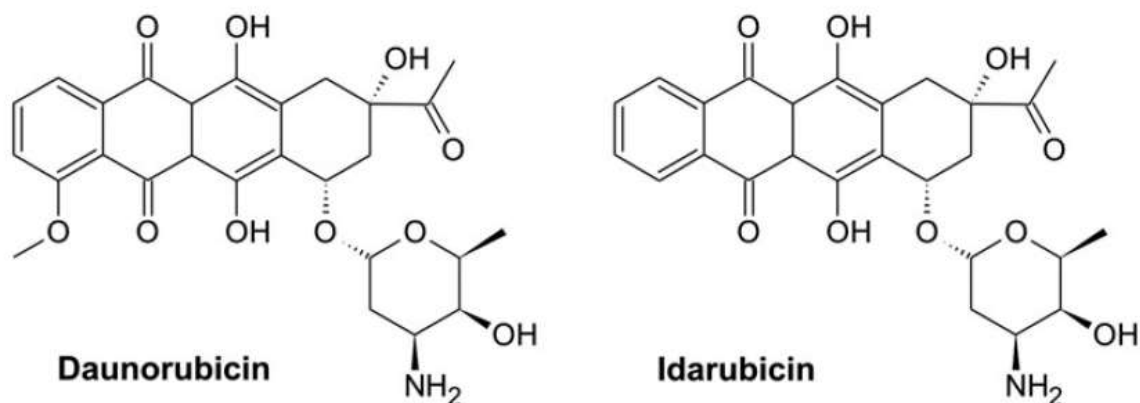
Η εισαγωγή των ανθρακυκλινών στην κλινική θεραπεία θεωρείται πλέον μία από τις μεγαλύτερες επιτυχίες της σύγχρονης ογκολογίας. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνεται από τα ευρήματα της παιδιατρικής ογκολογίας, όπου η πενταετής επιβίωση για τους παιδικούς καρκίνους έχει αυξηθεί από περίπου 30% τη δεκαετία οτυ 1960, σε

ποσοστό μεγαλύτερο του 80% σήμερα [Siegel R, 2010], ενώ υπολογίζεται ότι πάνω από το 50% των παιδιών που έχουν ξεπεράσει τον καρκίνο έχουν λάβει ανθρακυκλίνες [Kozluca O. Et al, 1996]. Παρόλο που ήδη μετρούν πάνω από μισό αιώνα ζωής σαν ουσίες, οι ανθρακυκλίνες παραμένουν μεταξύ των κύριων επιλογών στις μοντέρνες συνδυαστικές αντικαρκινικές θεραπείες. Αντί να αντικαθιστούνται με διάφορους, νέους στοχευμένους παράγοντες, υπάρχει η τάση να συνδυάζουν τις δύο κατηγορίες φαρμάκων σε διαφορετικά προγράμματα ώστε να μεγιστοποιήσουν τη θεραπευτική απόκριση του ασθενούς [Petrelli F. Et al, 2011].

Όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα, οι ανθρακυκλίνες αποτελούνται από μία στοιβαρή επίπεδη τετρακυκλική δομή με μία προσκείμενη κινόνη και υδροκινόνη σαν ημίση δομή, μία βραχεία αλυσίδα με μία καρβονλική ομάδα στον C-13 και μία αμινοσακχαρική αννοσαμίνη προσαρτώμενη μέσω ενός γλυκοσιδικού δεσμού στον C-7 του τετρακυκλικού δακτυλίου. Η δοξορουβικίνη διαφέρει από τη δαυνομυκίνη μόνο στην παρουσία μίας επιπλέον υδροξυλικής ομάδας στον C-14. Η επιρουβικίνη είναι ένα επιμερές της δοξορουβικίνης που διαφέρει μόνο στον προσανατολισμό της υδροξυλικής ομάδας. Η ιδαρουβικίνη είναι ένα ανάλογο της δαυνομυκίνης που του λείπει μία μεθοξυ-ομάδα στον C-4.



Εικόνα 2. Οι δομές των ανθρακυκλινών δοξορουβικίνη και επιρουβικίνη [Sterba M., et al, 2013].

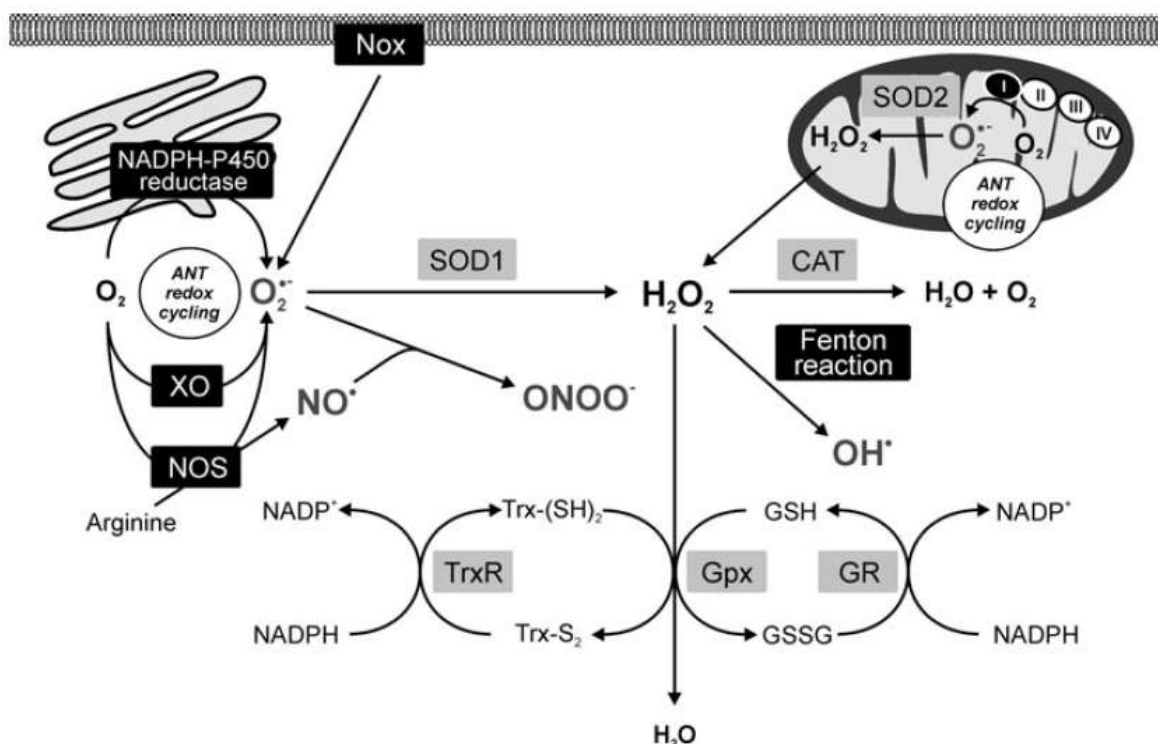


Εικόνα 3. Οι δομές των ανθρακυκλινών δαυνορουβικίνη και ιδαρουβικίνη [Sterba M., et al, 2013].

Παρόλο που οι ανθρακυκλίνες ανακαλύφθηκαν σχετικά νωρίς, ο ακριβής μηχανισμός της δράσης τους παρέμενε άγνωστος. Ο πρώτος μηχανισμός δράσης που προτάθηκε ήταν αυτός της παρεμβολής στο DNA [Minotti G. Et al, 2004]. Το επίπεδο αρωματικό, αγλυκονικό μέρος του μορίου παρεμβάλεται μεταξύ δύο βάσεων του DNA, ενώ το εξαμελές δαυνοσαμινικό σάκχαρο τοποθετείται στη μικρή αύλακα και αλληλεπιδρά με τα προστιθέμενα ζεύγη βάσεων που βρίσκονται ακριβώς δίπλα στο σημείο παρεμβολής [Pigram WJ, 1972]. Οι ανθρακυκλίνες μπορεί να είναι πολύ τοξικές για τα καρκινικά κύτταρα, εξαιτίας της δημιουργίας ελεύθερων ριζών οξυγόνου ROS και της πρόκλησης βλάβης στο DNA σε συγκεκριμένα σημεία του [Muindi JR, 1984].

Όσον αφορά τη δημιουργία ελεύθερων ριζών από τη δράση των ανθρακυκλινών, φαίνεται ότι ο μηχανισμός δημιουργίας των ριζών αυτών είναι ενδοκυττάριος και ότι υπάρχει μεγάλη περίπτωση να εμπλέκεται η δράση των μιτοχονδρίων σε αυτόν, καθώς από μόνα τους, τα μιτοχόνδρια είναι τα κύρια κέντρα παραγωγής ελευθέρων ριζών μέσα στο κύτταρο [Murphy MP, 2009]. Επιπλέον, αντίθετα με άλλα οργανίδια, τα μιτοχόνδρια περιέχουν το δικό τους γονιδίωμα, το οποίο είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο σε οξειδωτικές βλάβες, γεγονός το οποίο έχει επίσης συνδεθεί με την ανάπτυξη της τοξικότητας των ανθρακυκλινών [Berthiaume JM and Wallace KB, 2007, Lebrecht D and Walker UA, 2007]. Η σύνδεση των ανθρακυκλινών και των μιτοχονδρίων δεν είναι μόνο μηχανιστική. Οι ανθρακυκλίνες διαθέτουν μεγάλη συγγένεια για την καρδιολιπίνη, ένα αρνητικά φορτισμένο φωσφολιπίδιο της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης [Goormaghtigh E. Et al, 1990]. Συνεπώς, οι

ανθρακυκλίνες διατηρούνται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο μιτοχονδριακό διαμέρισμα, ιδιαίτερα στην εμβέλεια των πρωτεϊνών που σχετίζονται με την καρδιολιπίνη, όπως το σύμπλεγμα της αφυδρογονάσης του NADH. Τα μιτοχόνδρια έχουν προταθεί ως ο σημαντικότερος στόχος της δράσης της καρδιοτοξικότητας των ανθρακυκλινών πολλές φορές [Berthiaume JM and Wallace KB, 2007, Tokarska-Schlattner M et al, 2006, Wallace KB, 2003] και παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν και από τις συγχρονότερες μελέτες του πρωτεώματος και του φωσφοπρωτεώματος [Sterba M et al, 2011].



Εικόνα 5. Ο μηχανισμός παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου/ αζώτου που προάγεται από τις ανθρακυκλίνες μέσα στο κύτταρο. Τα μαύρα τετράγωνα απεικονίζουν σημεία ανακύκλωσης-αποτοξίνωσης των ανθρακυκλινών. Τα γκρι τετράγωνα δείχνουν τα σύμπλοκα αντιοξειδωτικής άμυνας I,II, III, IV και το σύμπλοκο της αναπνευστικής αλυσίδας [Sterba M., et al, 2013].

Έχει αναφερθεί επανειλημμένα ότι οι ανθρακυκλίνες επιδρούν έμμεσα στη μιτοχονδριακή οξειδωτική φωσφορυλίωση. In vitro, οι ανθρακυκλίνες αυξάνουν τη βασική αναπνοή, γεγονός το οποίο εξηγείται από την ιδιότητα των μορίων των ανθρακυκλινών που μπορούν να δεχθούν ηλεκτρόνια, κάνοντας τα ηλεκτρόνια της αναπνευστικής αλυσίδας να αποκλίνουν από την πορεία τους [Berthiaume JM and

Wallace KB, 2007 c]. Αυτή η διαδικασία έχει ως αποτέλεσμα την αναγωγή του μορίου των ανθρακυκλινών από ένα ηλεκτρόνιο στην περιοχή της σεμικινόνης με επικείμενη παραγωγή μίας ελεύθερης ρίζας οξυγόνου. Επιπλέον πειράματα ταυτοποίησαν ότι αυτή η διαδικασία συμβαίνει στο σύμπλοκο I της αναπνευστικής αλυσίδας και ότι αυτή η περιοχή έχει χαρακτηριστεί ως η σημαντικότερη περιοχή για την αντιοξειδωτική ανακύκλωση των ανθρακυκλινών μέσα στα καρδιομυοκύτταρα [Sterba M. Et al, 2013. Οι ανθρακυκλίνες αλληλεπιδρούν με τη ροή των ηλεκτρονίων μέσα από το σύμπλεγμα I κατά προσέγγιση, στην περιοχή που προσδένεται το μόριο ροτενόνη [Swain SM et al, 2003], αλλά μοριακές λεπτομέρειες αυτής της αλληλεπίδρασης παραμένουν ανεξιχνίαστες.

Το σύμπλεγμα I δεν είναι μόνο η κύρια πηγή ελεύθερων ριζών στο κύτταρο, αλλά επίσης ένας σημαντικός στόχος της δράσης των ανθρακυκλινών. Αυτό το εύρημα δεν υπάρχει μόνο σε μοντέλα οξείας καρδιοτοξικότητας [Yen HC et al, 1999], αλλά ακόμη περισσότερο σε πολλά καλά σχεδιασμένα χρόνια καρδιοτοξικότητας των ανθρακυκλινών [Oliveira PJ and Wallace KB, 2006]. Επιπλέον, υπάρχουν κάποιες ενδείξεις που προτείνουν ότι η απώλεια λειτουργίας του συμπλέγματος I θα μπορούσε να αποτελεί ένα πρόημο γεγονός της ανάπτυξης καρδιοτοξικότητας [Ohkura K et al, 2003]. Οι ανθρακυκλίνες μπορεί να προκαλούν απώλεια δράσης στη λειτουργία άλλων συστατικών της αναπνευστικής αλυσίδας όπως φαίνεται στη βιβλιογραφία [Tokarska-Schlattner M, et al, 2006]. Παρόλα αυτά, δεν είναι ξεκάθαρο κατά πόσο αυτά τα συστατικά αποτελούν πρωταρχικούς στόχους για την καρδιοτοξική δράση των ανθρακυκλινών ή απλές συνέπειες της προηγούμενης διατάραξης της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων ή αν προκαλείται από την αυξημένη παραγωγής ελεύθερων ριζών από τα μιτοχόνδρια εξαιτίας της αντιοξειδωτικής ανακύκλωσης των ανθρακυκλινών στο σύμπλεγμα I. Επιπλέον, κάποιες από αυτές τις συνέπειες έχουν βρεθεί σε μεγάλες δόσεις ή συγκεντρώσεις χορηγούμενων ανθρακυκλινών και συνεπώς, δεν μπορεί να επικυρωθεί κάτι τέτοιο κλινικά.

Οι Serrano et al, χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο χρόνιας καρδιοτοξικότητας και περιέγραψαν ότι οι ανθρακυκλίνες επάγουν ένα είδος συσσωρευτικής οξειδωτικής βλάβης στο μιτοχονδριακό DNA και ότι η αλλαγή αυτή ήταν ανιχνεύσιμη κάποιες εβδομάδες μετά τη θεραπεία [Serrano J., et al, 1999]. Επιπλέον, οι Adachi et al, έδειξαν ότι η χρόνια καρδιοτοξικότητα από ανθρακυκλίνες σχετίζεται με μεταλλάξεις απαλοιφών στο μιτοχονδριακό DNA, γεγονός το οποίο φαίνεται να εξαρτάται

τουλάχιστον μερικώς από το οξειδωτικό στρες [Adachi K, et al, 1993]. Χρησιμοποιώντας χαμηλές εξατομικευμένες δόσεις και συνολικές συσσωρευτικές δόσεις (δοξορουβικίνη 1mg/kg, σε εβδομαδιαία βάση για 7 εβδομάδες) και μία περίοδο 30 εβδομάδων μετά τη θεραπεία, όπου παρακολουθείται η πορεία του ασθενούς, οι Lebrecht et al, ανέφεραν μία μείωση στην αναλογία του περιεχομένου μιτοχονδριακού DNA προς πυρηνικού DNA και παρουσία κοινών μεταλλάξεων απαλοιφής σε καρδιές ποντικών [Lebrecht D, et al, 2003]. Οι ίδιοι ερευνητές βρήκαν επίσης μία σχετική μείωση της ενεργότητας του συμπλόκου IV μαζί με απώλεια έκφρασης των υπομονάδων του συμπλόκου αυτού, που κωδικοποιούνται από το μιτοχονδριακό DNA στην ίδια ακριβώς περίοδο δράσης. Είναι ενδιαφέρον όμως να αναφερθεί ότι αυτές οι αλλαγές δεν ήταν πλέον ανιχνεύσιμες μία εβδομάδα μετά τη χορήγηση της θεραπείας, το οποίο τονίζει τη σημαντικότητα του χρονικού παράγοντα.

Οι ποιοτικές και ποσοτικές αλλοιώσεις στο μιτοχονδριακό DNA που προκύπτουν από τις ανθρακυκλίνες με επερχόμενη απώλεια της έκφρασης ή μειωμένη δράση των γονιδιακών προϊόντων του μιτοχονδριακού DNA μπορεί να εξηγούν το συνεχιζόμενο χαρακτήρα της βλάβης των καρδιακών ιστών για εβδομάδες, μήνες ή ακόμη και χρόνια μετά την έκθεση του ασθενούς στη φαρμακευτική ουσία [Lebrecht D and Walker UA., 2007]. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το μιτοχονδριακό DNA κωδικοποιεί 13 υπομονάδες της αναπνευστικής αλυσίδας, χρόνιες δυσλειτουργίες στη μιτοχονδριακή αναπνοή, μειωμένη παραγωγή ενέργειας και σταθερά επίπεδα οξειδωτικού στρες αποτελούν αναμενόμενους παράγοντες. Εάν το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από τις ανθρακυκλίνες παίζει σημαντικό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία, τότε αυτή μπορεί να σχηματίσει ένα φαύλο κύκλο στην καρδιοτοξικότητα από ανθρακυκλίνες. Από την άλλη, χρησιμοποιώντας ανθρώπινα υλικά βιοψίας από καρδιομυοκύτταρα, οι ερευνητές έχουν δείξει ότι οι προηγουμένως περιγραφόμενες αλλοιώσεις του μιτοχονδριακού DNA και η αύξηση της συγκέντρωσης ουσιών ενεργώνθειοβαρβιτουρικών ήταν τυπικές μόνο για ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία δοξορουβικίνης, ενώ ασθενείς που λάμβαναν επιρουβικίνη ή ιδαρουβικίνη δεν έδειξαν καμία κλίση προς όλες αυτές τις αλλαγές που περιγράφηκαν [Lebrecht D, et al, 2005]. Αυτά τα δεδομένα μπορεί και να αμφισβητούν τη σημαντικότητα της βλάβης του μιτοχονδριακού DNA και τις μεταλλάξεις για την ανάπτυξη καρδιοτοξικότητας, όπου ίσως και να μην είναι μοναδική για τη δοξορουβικίνη.

ενέργειας μέσω των μιτοχονδρίων και τη δημιουργία αποθεμάτων ενέργειας. In vitro, η δοξορουβικίνη έχειδειχθεί ότι επάγει την απομάκρυνση της κινάσης από τα οχταμερή που σχηματίζει και της επιτρέπει να σχηματίζει διμερή, μαζί με μειωμένη πρόσδεση του ενζύμου στη μιτοχονδριακή μεμβράνη, όπως επίσης και ότι έχειδειχθεί πώς η κινάση είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στη δράση των ανθρακυκλινών. Το ένζυμο μπορεί να υποστεί οξειδωτική αλλαγή της κυστεΐνης στο ενεργό του κέντρο, η οποία επάγεται από τις ανθρακυκλίνες [Tokarska-Schlattner M, Wallimann T, and Schlattner U, 2002].

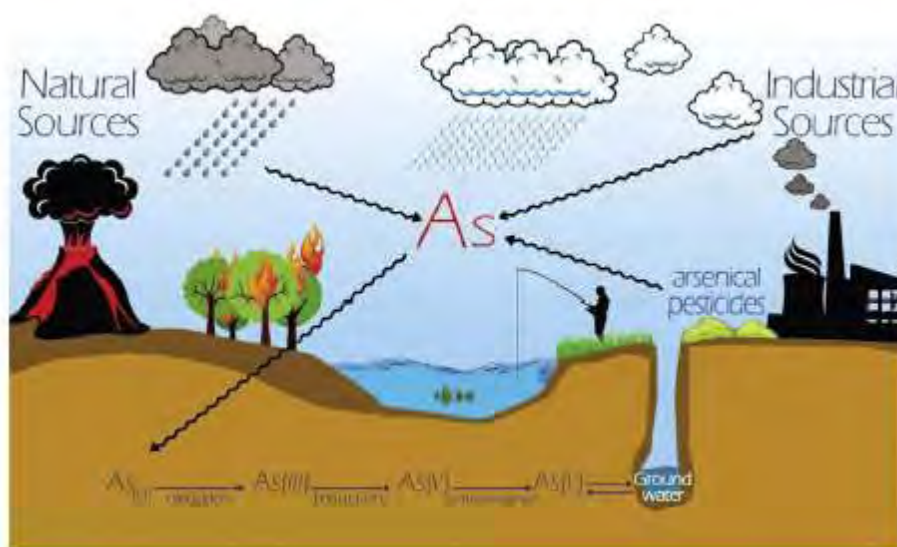
Εκτός από τα μιτοχόνδρια, έχει βρεθεί ιδιαίτερη οξειδωτική ανακύκλωση της δράσης των ανθρακυκλινών και στο κυτοσολικό μέρος του μυοκαρδίου, η οποία έχει αποδοθεί κυρίως στην οξειδάση της ξανθίνης. Οι Pan and Bachur δείξαν ότι η οξειδάση της ξανθίνης του βοδινού γάλακτος μπορεί να καταλύσει την αντιοξειδωτική ανακύκλωση των ανθρακυκλινών και την ταυτόχρονη παραγωγή ελεύθερων ριζών [Pan SS and Bachur NR, 1980]. Χρησιμοποιώντας κυτταρικές σειρές H9c2, οι Mukhopadhyay et al., βρήκαν σημαντική αύξηση στην έκφραση της οξειδάσης της ξανθίνης σε επίπεδο mRNA μετά από θεραπεία με 1μM δοξορουβικίνης, ενώ σε επίπεδο πρωτεΐνης παρατηρήθηκε μία ασήμαντη τάση. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα in vivo για τη δράση της.

Η αντιοξειδωτική ανακύκλωση των ανθρακυκλινών μπορεί και να προωθείται από τις NOS και οι τρεις ισομορφές των πρωτεϊνών να είναι ικανές να καταλύσουν αυτές τις αντιδράσεις. Υπάρχουν αντικρουόμενα δεδομένα στην επίδραση της γενετικής και φαρμακολογικής διαχείρισης της δράσης των ισομορφών των NOS σε μοντέλα καρδιοτοξικότητας ανθρακυκλινών [Weinstein DM, Mihm MJ, and Bauer JA, 2000].

Καρδιοτοξικότητα προκαλούμενη από αρσενικό

Το αρσενικό είναι ένα οικουμενικό μεταλλοειδές στοιχείο στα πετρώματα, το έδαφος, το νερό και τον αέρα. Είναι άφθονο στο φλοιό της γης, αλλά και στη βιόσφαιρα (Sumi et al.,2011). Το στοιχείο αυτό υπάρχει σε δύο μορφές, την οργανική και την ανόργανη. Και οι δύο αυτές μορφές είναι παρούσες στο περιβάλλον και το ανθρώπινο σώμα (Tseng,2008; Jomona and Valko, 2011).

Όταν το αρσενικό συνδυάζεται με υδρογόνο και άνθρακα, ονομάζεται οργανικό αρσενικό. Η ανόργανη μορφή αναφέρεται στο συνδυασμό της ουσίας με στοιχεία όπως θείο και οξυγόνο. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι το ανόργανο αρσενικό στο μολυσμένο πόσιμο νερό είναι περισσότερο τοξικό από την οργανική μορφή του (Balakumar και Kaur, 2009?. Das et al, 2010) και μπορεί να βρεθεί σε καρκινοειδή θαλασσινά (Hirano et al, 2003?.. Manna P et al, 2008). Το ανόργανο αρσενικό απαντάται σε δύο καταστάσεις σθένους: τρισθενή (αρσενίτης) και πεντασθενή μορφή (αρσενικό). Σε γενικές γραμμές, ο αρσενίτης είναι περισσότερο τοξικός από το αρσενικό (Landrigan, 1982?. Manna et al., 2008).

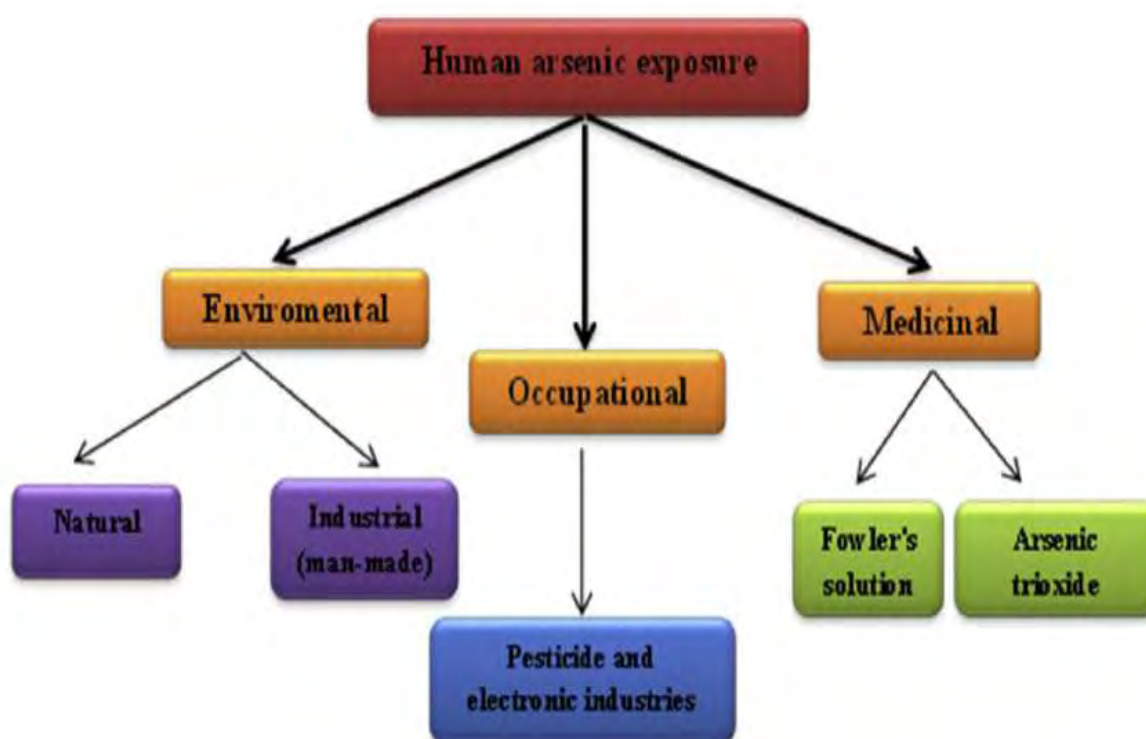


Εικόνα 7. Φυσικές και τεχνητές πηγές αρσενικού [Alamolhodaei NS, Shirani, Karimi G, 2015]

Διαταραχές της καρδιάς, όπως αρρυθμίες και ισχαιμική καρδιακή νόσος είναι ο υπ' αριθμόν ένα αίτιο θανάτου του ανθρώπου σε διάφορες χώρες (Manna et al, 2008, Das et al, 2010). Η περιβαλλοντική και επαγγελματική έκθεση σε ανόργανο αρσενικό σχετίζεται με καρδιομυϊκούς τραυματισμούς (Alissa and Fernes, 2011). Στην

πραγματικότητα, το αρσενικό παίζει έναν κρίσιμο ρόλο στις ανωμαλίες του καρδιακού ιστού. Αν και όλα όργανα του ανθρώπινου σώματος επηρεάζονται από την τοξικότητα του αρσενικού, η καρδιά ως ζωτικό όργανο είναι το πιο σημαντικό (Manna et al., 2008)

Η πλειοψηφία των μελετών υποστηρίζουν ότι η χρόνια έκθεση σε αρσενικό μέσα από το πόσιμο νερό σχετίζεται με διάφορες καρδιαγγειακές διαταραχές (Tseng, 2008; Balakumar and Kaur, 2009; Jomona and Valko, 2011). Μια συστηματική μελέτη στην Ταϊβάν έδειξε τη συσχέτιση μεταξύ του αρσενικού και του πόσιμου νερού και των καρδιαγγειακών νοσημάτων (Tseng, 2008).



Εικόνα 8. Πιθανές πηγές ανθρώπινης έκθεσης σε αρσενικό [Alamolhodaei NS, Shirani, Karimi G, 2015]

Μια σαφής σχέση βρέθηκε μεταξύ εμφράγματος του μυοκαρδίου και την έκθεση σε αρσενικό από νερά πηγής στη Χιλή (Yuan et al., 2007). Στις Ηνωμένες Πολιτείες, προγεννητικές καρδιαγγειακές ανωμαλίες έχουν αναφερθεί σε πληθυσμούς που έχουν εκτεθεί στο αρσενικό από το πόσιμο νερό (Hopenhayn-Richet al., 2000). Με βάση μια μελέτη ομάδας ασθενών στο Μπαγκλαντές, το πόσιμο νερό που είναι μολυσμένο από αρσενικό συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο παιδικών θανάτων που σχετίζονται με

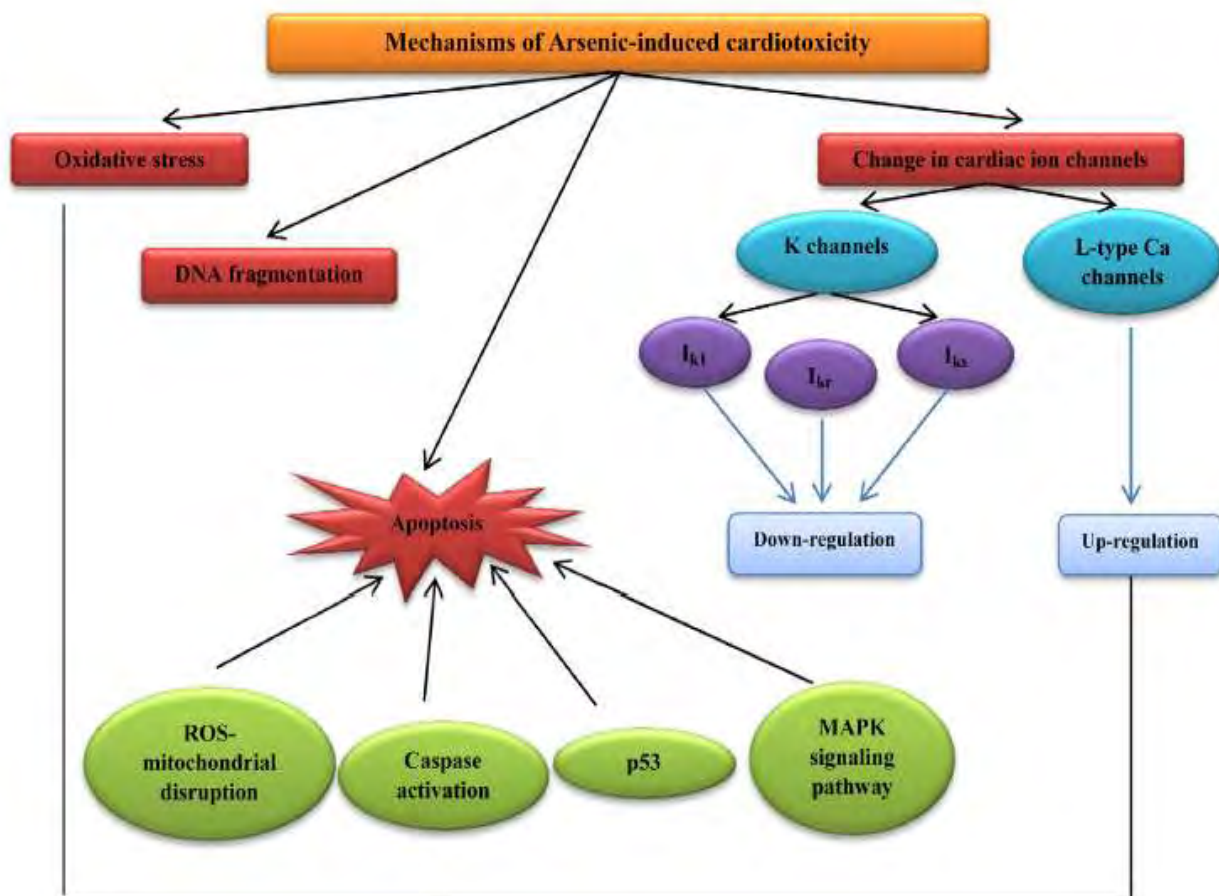
τον καρκίνο και καρδιαγγειακές ανωμαλίες (Rahman et al., 2013). Μια άλλη μελέτη στο Μπαγκλαντές έδειξε ότι 1,4 έως 60% της καρδιαγγειακής θνησιμότητας μπορεί να αποδοθεί σε συγκέντρωση αρσενικού πάνω από 12; g / L σε νερό πηγής, ειδικά μεταξύ των καπνιστών (Chen et al., 2011). Επίσης, μεταξύ των Νότιων Ασιατών, στο Μπαγκλαντές, η χρόνια έκθεση σε αρσενικό(> 500 mg / L) στο πόσιμο νερό έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και καρωτιδική αθηροσκλήρωση που συνδέονται με υψηλότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα (Monwarul Islamand Majumder, 2013) . Σε μια μελέτη της αρτηριακής πίεσης, χρησιμοποιώντας δεδομένα από 10.910 συμμετέχοντες στη μελέτη HEALS, στο Μπαγκλαντές, υπήρξε μια θετική συσχέτιση μεταξύ χαμηλής έως μέτριων επιπέδων έκθεσης σε αρσενικό από το πόσιμο νερό και υψηλή πίεση παλμού (πίεση σφιγμού ≥ 55 mm Hg), η οποία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αθηροσκλήρωσης (Srivastava et al., 2009). Η μελέτη των James et al. έδειξε ότι υπήρχε σχέση μεταξύ στεφανιαίας νόσου και των χρόνιων χαμηλών επιπέδων έκθεσεων σε αρσενικό στο πόσιμο νερό (κάτω από 10; g / L) μεταξύ των κατοίκων του Κολοράντο (James et al., 2014). τη Χιλή, η υψηλή έκθεση σε πόσιμο νερό που είναι μολυσμένο με αρσενικό (200-800 G / L) αύξησε τη θνησιμότητα λόγω εμφράγματος του μυοκαρδίου (Alissa and Ferns, 2011). Η στατιστική ανάλυση που έγινε κατά την περίοδο 2005-2010 για να συγκρίνουν τα αίτια του θανάτου σε πέντε χωριά, που βρίσκονται στην Τουρκία, διαφορετικά επίπεδα αρσενικού ανιχνεύθηκαν σε νερό πηγής. Είναι ενδιαφέρον ότι, το 44% των αιτιών θανάτου είχαν σχέση με τις καρδιαγγειακές παθήσεις (Gunduz et al., 2014). Στην Ισπανία, σε μια άλλη οικολογική μελέτη αναφέρθηκε η σχέση μεταξύ αρσενικού στη δημόσια ύδρευση και στην καρδιαγγειακή θνησιμότητα. Αυτή η μελέτη διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και εγκεφαλικού επεισοδίου με μέσο όρο επίπεδα αρσενικού 1-10; g / L (Medrano et al., 2010).

Οι πιθανοί μηχανισμοί καρδιοτοξικότητας του αρσενικού περιλαμβάνουν το οξειδωτικό στρες, τον κατακερματισμό του DNA, την απόπτωση και λειτουργικές αλλαγές σε κανάλια ιόντων (Chang et al., 2007; Zhao et al., 2008a,b,c; Muthumani and Prabu, 2013).

Υπάρχουν πολλές μελέτες που έχουν επιβεβαιώσει την παραγωγή διάφορων ειδών ενεργών ριζών όπως το ανιόν του υπεροξειδίου, το διατομικό οξυγόνο, την περοξυ-ρίζα και το υπεροξείδιο του υδρογόνου κατά τη διάρκεια του μεταβολισμού του αρσενικού σε ένα κύτταρο. Επίσης, το αρσενικό διαμεσολαβεί για τη δημιουργία των

διμεθυλαρσενικών ριζών $[(\text{CH}_3)_2\text{As}\cdot]$, των διμεθυλαρσενικών περοξυ ριζών $[(\text{CH}_3)_2\text{AsOO}\cdot]$ και οξειδίου του αζώτου (Yamanaka and Okada, 1994; Volkano et al., 2005).

Η γλουταθειόνη είναι ένα από τα πιο ισχυρά κυτταρικά αντιοξειδωτικά, το οποίο αποτελεί και καλό δείκτη οξειδωτικού στρες. Πολλαπλές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η έκθεση σε αρσενικό μειώνει τα επίπεδα γλουταθειόνης, ιδιαίτερα της καρδιακής γλουταθειόνης (Chen et al., 1998; Jomona and Valko, 2011). Το αρσενικό μειώνει επίσης και το συνολικό περιεχόμενο των θειολών και αυξάνει τα επίπεδα της οξειδωμένης γλουταθειόνης, τη βλάβη του DNA, την περοξειδωση των λιπιδίων και το περιεχόμενο καρβονυλικών πρωτεϊνών (Ratnaike, 2003; Manna et al., 2008; Jomona and Valko, 2011). Πολλές μελέτες μας έχουν δώσει πειραματικά δεδομένα ότι το αρσενικό προσδένεται στην ομάδα SH των πρωτεϊνών της γλουταθειόνης με υψηλό κυστεϊνικό περιεχόμενο, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε συσσώρευση ελεύθερων ριζών (Pulido and Parrish, 2003; Ficker et al., 2004; Raghu and Cheria, 2009; Raghu et al., 2009). Η παραγωγή των ROS που προκαλείται από το αρσενικό έχει ένα κεντρικό ρόλο στην καρδιακή βλάβη (Das et al, 2010?. Muthumani και Prabu, 2013). Περίσσεια παραγωγή των ROS και συσσώρευση ασβεστίου του κυτταροπλάσματος παίζουν μείζονα ρόλο στην έναρξη του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου κατά τη διάρκεια του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου (Webster, 2012). Τα μόρια που απομακρύνουν τις ROS και αντιοξειδωτικά (ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C), α-τοκοφερόλη (βιταμίνη E), γλουταθειόνη (GSH), καροτενοειδή, φλαβονοειδή και αντιοξειδωτικά ένζυμα όπως η αναγωγή της γλουταθειόνης η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης και η S-τρανσφεράση της γλουταθειόνης) θα μπορούσαν να παρέχουν μια πιθανή προσέγγιση για τη θεραπεία των τραυματισμών της καρδιάς που προκαλούνται από το αρσενικό (Zhao et al, 2008, Wang et al, 2013). Αν και πολλαπλές μελέτες υποστηρίζουν το ρόλο των ελεύθερων ριζών στη μεσολάβηση της οξειδωτικής βλάβης σε ένα τραυματισμένο όργανο και στον κυτταρικό θάνατο που προκαλείται από αρσενικό, υπάρχουν πολύ λίγα στοιχεία για τους μηχανισμούς του αρσενικού που προκαλούν καρδιακές διαταραχές (Alissa and Ferns, 2011).



Εικόνα 9. Μηχανισμοί καρδιοτοξικότητας του αρσενικού [Alamolhodaei NS, Shirani, Karimi G, 2015]

Παθοφυσιολογία της καρδιοτοξικότητας

Η καρδιοτοξικότητα μπορεί να προκληθεί είτε από αντικαρκινικά φάρμακα που ανήκουν στην οικογένεια των ανθρακυκλινών, κατά τη διάρκεια της θεραπείας ενός ασθενούς, είτε από βαρέα μέταλλα και περιβαλλοντικούς παράγοντες, από το περιβάλλον της εργασίας, αλλά και από άλλου είδους φάρμακα και φαρμακευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου και δεν ανήκουν στην οικογένεια των ανθρακυκλινών.

Πλέον, είναι αποδεκτό ότι από τους περισσότερους ότι η καρδιοτοξικότητα έχει εμφανιστεί ως παρενέργεια της αντικαρκινικής θεραπείας κυρίως ως το αποτέλεσμα της ευρείας επιτυχίας αυτής της μορφής θεραπείας. Όταν η χημειοθεραπεία άρχισε να χορηγείται στους ασθενείς, η επιβίωσή τους ήταν ήδη σε πολύ μικρά επίπεδα. Αλλά, με την επιμύκηση της επιβίωσης των ασθενών και ιδιαίτερα με την πενταετή επιβίωσή τους σε κάποιες μορφές καρκίνου, επέτρεψε στην καρδιοτοξικότητα να κάνει την εμφάνισή της ως πάρα πολύ σημαντική παρενέργεια.

Οι περισσότεροι θεωρούν ότι η καρδιοτοξικότητα είναι απλά η τοξικότητα της καρδιάς, χωρίς να υπάρχει ένας λεπτομερέστερος ορισμός ή κάποιος διαχωρισμός ή σταδιοποίηση. Όπως όλες οι ασθένειες ή οι παρενέργειές τους, έτσι κι αυτή αποτελεί μία αρκετά διαφοροποιημένη οντότητα που αποτελείται από διαφορετικές παθήσεις. Οι ίδιες αυτές οι παθήσεις που συνθέτουν την καρδιοτοξικότητα έχουν διαφορετική συχνότητα εμφάνισης στους ασθενείς και διαφορετική ένταση ή συνδυασμό με άλλη πάθηση, εξαρτώμενες από γενετικούς και επιγενετικούς παράγοντες του ασθενούς, όπως και από τον τρόπο ζωής του.

Καθώς η φυσιολογία της καρδιάς και η παθογένειά της, εμπλέκονται άμεσα στην καρδιοτοξικότητα, πολλοί ερευνητές έκαναν προσπάθειες να αποσαφηνίσουν τον όρο αυτό και να του προσδώσουν τα απαραίτητα χαρακτηριστικά, ώστε να μην αναφέρονται σε κάτι συγκεχυμένο, το οποίο δεν αντιμετωπίζεται εύκολα. Μία από τις πιο ακριβείς κλινικές κατηγοριοποιήσεις της καρδιοτοξικότητας δόθηκε από την επιτροπή που ανέλαβε την επίβλεψη των κλινικών δοκιμών του trastuzumab. Αυτή η επιτροπή καθόρισε ότι η καρδιοτοξικότητα που προέρχεται από χρήση φαρμακευτικών ουσιών, μπορεί να είναι ένα από τα παρακάτω:

- a) Καρδιομυοπάθεια, υπό την έννοια της μείωσης αποστολής αίματος στο σώμα, από το αριστερό τμήμα του κόλπου (left ventricular ejection fraction, LVEF), είτε σε όλο το σώμα, είτε στο επίπεδο του διαφράγματος
- b) Καρδιακή ανεπάρκεια
- c) Συμπτώματα που σχετίζονται με καρδιακή ανεπάρκεια (heart failure, HF), όπως ταχυκαρδία
- d) Μείωση της LVEF από τη συνηθισμένη της τιμή, κατά 55 έως 5 %, συνοδευόμενη από συμπτώματα HF ή μείωση της LVEF κατά 10 έως κα'τω από 55 %, χωρίς να συνοδεύεται από συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. (Seidman A., et al, 2002)

Ο παραπάνω ορισμός δεν συμπεριλαμβάνει υποκλινικές βλάβες του καρδιαγγειακού που μπορεί να προκληθούν ως απόκριση σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες [Albini A. et al, 2010].

Η χρήση χημειοθεραπευτικών παραγόντων, ακτινοθεραπείας και στοχευμένων μοριακών θεραπειών αποτελεί ένα φάσμα προσεγγίσεων που μπορεί να τραυματίσει το καρδιαγγειακό σύστημα. Ο τραυματισμός του καρδιαγγειακού μπορεί να συμβεί σε κεντρικό επίπεδο, μειώνοντας τη λειτουργία της καρδιάς, αλλά και περιφερειακά, αυξάνοντας τις διακυμάνσεις της αιμοδυναμικής ροής και των θρομβωτικών επεισοδίων που εμφανίζονται σε ογκολογικούς ασθενείς [Albini A. et al, 2010].

Η καρδιοτοξικότητα μπορεί να αναπτυχθεί ως υποξεία, οξεία ή χρόνια. Οι περιπτώσεις της οξείας και της υποξείας καρδιοτοξικότητας χαρακτηρίζονται είτε από την παρουσία ανωμαλιών στην κολπική επαναπόλωση και σε αλλαγές στα ηλεκτροκαρδιογραφικά διαστήματα QT από υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες ή από οξεία αρτηριακά σύνδρομα και σύνδρομα περικαρδίτιδας και μυοκαρδίτιδας, τα οποία μπορούν να παρατηρηθούν από την έναρξη της χημειοθεραπείας, μέχρι και 2 εβδομάδες από το πέρας της θεραπείας, ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς. Η χρόνια καρδιοτοξικότητα μπορεί να διακριθεί σε δύο υπότυπους που βασίζονται στην έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων. Ο πρώτος υπότυπος εμφανίζεται νωρίς, μεταξύ ενός έτους μετά τη λήξη της χημειοθεραπείας και ο δεύτερος υπότυπος εμφανίζεται αρκετά αργότερα, συνήθως σε διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους από τη λήξη της χημειοθεραπείας. Το πιο τυπικό σύμπτωμα της χρόνιας καρδιοτοξικότητας είναι η συστολική και/ή διαστολική δυσλειτουργία της

αριστερής κοιλίας, η οποία και οδηγεί σε σοβαρή συμφορητική καρδιομυοπάθεια και μπορεί τελικά να οδηγήσει και σε θάνατο [Dolci A et al, 2008, Pai VB , Nahata MC, 2000].

Η αναλυτικότερη εξέταση των συμπτωμάτων της καρδιοτοξικότητας και της παθοφυσιολογίας που εμφανίζονται στους ασθενείς, θα μας βοηθήσει να κατανοήσουμε καλύτερα την πραγματική φύση της ασθένειας, ώστε να προβούμε στην πρόληψή της και στη συνέχεια, στη θεραπεία της.

Καρδιακή Ανεπάρκεια

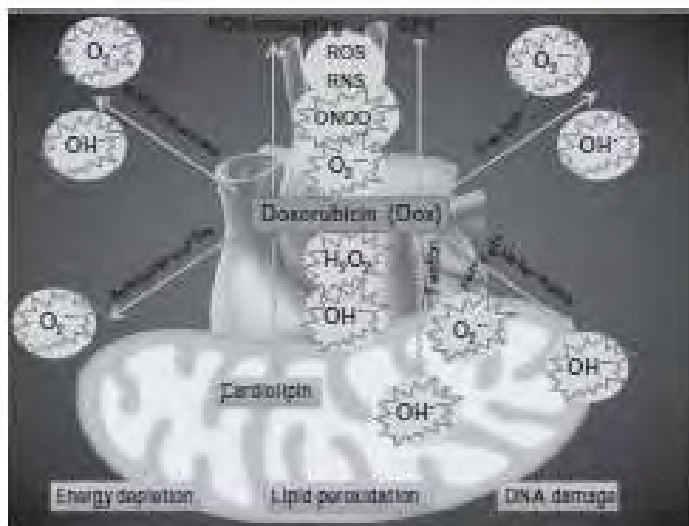
Υπάρχουν πολλές αντικαρκινικές θεραπείες που έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (left ventricular dysfunction, LVD) και/ή καρδιακή συγκοπή. Η αυξανόμενη δόση των φαρμακευτικών ουσιών, το πρόγραμμα της χορήγησής τους και η ταυτόχρονη χρήση άλλων καρδιοτοξικών θεραπειών καθορίζουν την πιθανότητα ανάπτυξης καρδιομυοπάθειας (cardiomyopathy, CMP). Ο παρακάτω πίνακας δείχνει τις φαρμακευτικές ουσίες που σχετίζονται με την καρδιακή ανεπάρκεια ή την καρδιομυοπάθεια. Οι ουσίες αυτές δεν περιλαμβάνουν μόνο την οικογένεια των ανθρακυκλινών, στις οποίες αποδίδεται κυρίως η καρδιοτοξικότητα κατά τη χημειοθεραπεία, αλλά και αντιμεταβολίτες, όπως το Clofarabine, το οποίο εμπλέκεται στην αναστολή σύνθεσης του DNA και θεραπευτικούς παράγοντες νέας γενιάς. Τέτοιοι μπορούν να χαρακτηριστούν τα μονοκλωνικά αντισώματα που έχουν ως στόχο τους υποδοχείς τυροσινικών κινάσεων και αναστολείς τους πρωτεασώματος [Yeh ETH, Bickford CL, 2009].

Chemotherapy Agents	Incidence (%)	Frequency of Use
Anthracyclines		
Doxorubicin (Adriamycin) (6,7)	3-26*	+++
Epirubicin (Ellence) (10)	0.9-3.3	++
Idarubicin (Idamycin PFS) (8)	5-18	+
Alkylating agents		
Cyclophosphamide (Cytosan) (8,11-13)	7-28	+++
Ifosfamide (Ifex) (8,14)	17	+++
Antimetabolites		
Clofarabine (Clolar) (10)	27	+
Antimicrotubule agents		
Docetaxel (Taxotere) (10,15,16)	2.3-8	++
Monoclonal antibody-based tyrosine kinase inhibitors		
Bevacizumab (Avastin) (10,18,19)	1.7-3	++
Trastuzumab (Herceptin) (20-28)	2-28	++
Proteasome inhibitor		
Bortezomib (Velcade) (10,17)	2-5	++
Small molecule tyrosine kinase inhibitors		
Dasatinib (Sprycel) (10)	2-4	++
Imatinib mesylate (Gleevec) (34,35)	0.5-1.7	+
Lapatinib (Tykerb) (32)	1.5-2.2	+
Sunitinib (Sutent) (36,37)	2.7-11	+++

Πίνακας 1. Οι θεραπευτικές ουσίες που σχετίζονται με την καρδιομυοπάθεια ως σύμπτωμα καρδιοτοξικότητας [Yeh ETH, Bickford CL, 2009].

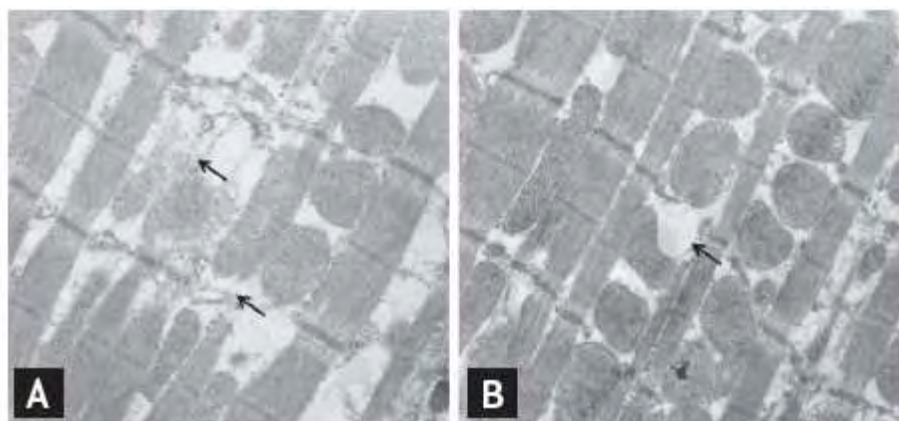
Παρόλο που υπάρχουν πολλές υποθέσεις για την παθοφυσιολογία των ανθρακυκλινών, η σημαντικότερη δράση τους και η πιο καλά μελετημένη μέχρι στιγμής, είναι η δημιουργία ελευθέρων ριζών οξυγόνου, εκκινώντας τη διαδικασία του οξειδωτικού στρες. Αυτή η διαδικασία θεωρείται και ο κύριος μηχανισμός δράσης τους, αλλά δεν είναι ο μόνος που έχει ταυτοποιηθεί μέχρι στιγμής. Υπάρχουν μερικοί ακόμη μηχανισμοί που εμπλέκουν και τη διαδικασία της απόπτωσης, τη μεταβολή της παραγωγής του ATP μέσα στα καρδιομυοκύτταρα, η αρνητική ρύθμιση της έκφρασης ριβονουκλεϊκών οξέων μεταφορέων στην ATPάση του σαρκοπλασματικού δικτύου, μειώνοντας έτσι την ικανότητα της καρδιάς να συστέλλεται, παρατεταμένη μείωση της ενεργότητας της καρδιακής οξειδάσης της

γλουταθειόνης που σχετίζεται με φάρμακα και δυσλειτουργίες του αναπνευστικού, που σχετίζονται με βλάβες που συμβαίνουν στα δεοξυριβονουκλεϊκά οξέα των μιτοχονδρίων [Wouters KA et al, 2005]. Επίσης, έχει υποτεθεί ότι η δοξορουβικίνη μπορεί και να προκαλεί την καρδιοτοξική της δράση μέσα από την παρεμβολή της στη δράση της τοποϊσομεράσης II [Lyu YL et al, 2007].



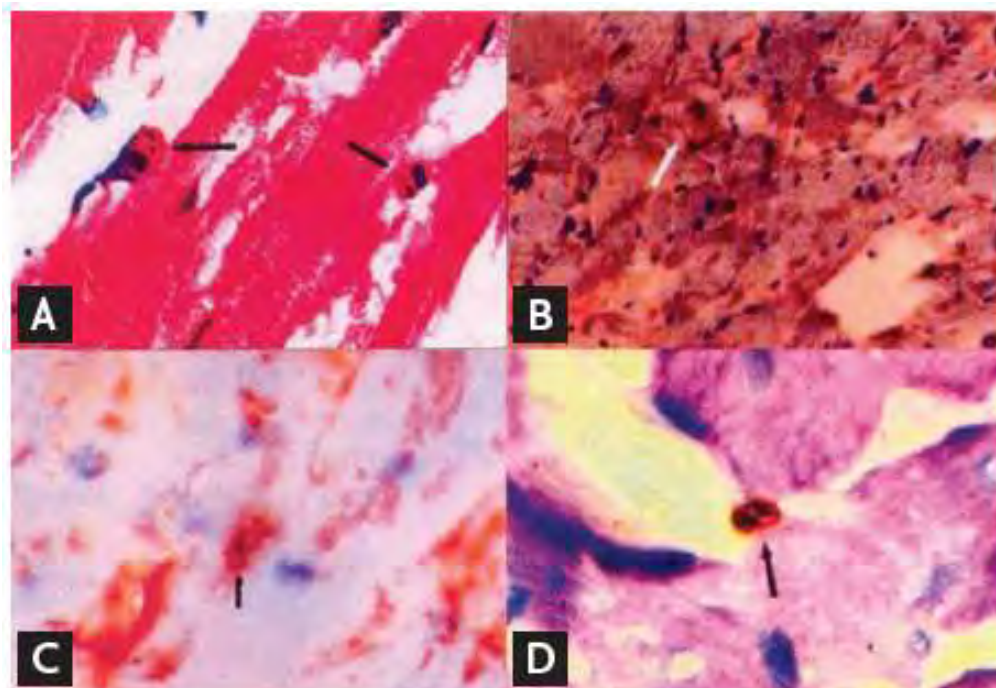
Εικόνα 9. Μηχανισμοί καρδιοτοξικότητας της δοξορουβικίνης [Deida M. et al, 2016]

Η ιστοπαθολογία της καρδιοτοξικότητας που προέρχεται από τις ανθρακυκλίνες χαρακτηρίζεται από βλάβη των καρδιομυοκυττάρων εξαιτίας της πρωτεόλυσης, της νέκρωσης, της απόπτωσης και ίνωσης που δημιουργούνται. Η πρωτεόλυση αποτελεί σχετικά οξεία απόκριση των καρδιομυοκυττάρων στη θεραπεία με ανθρακυκλίνες. Πειραματικά, δείχθηκε ότι θεραπεία μίας κυτταρικής σειράς ενήλικων ποντικών με δοξορουβικίνη για 24 είχε ως αποτέλεσμα στην αποδόμηση της τιτίνης, της μεγαλύτερης πρωτεΐνης των μικροϊνιδίων [Lim CC et al, 2004].



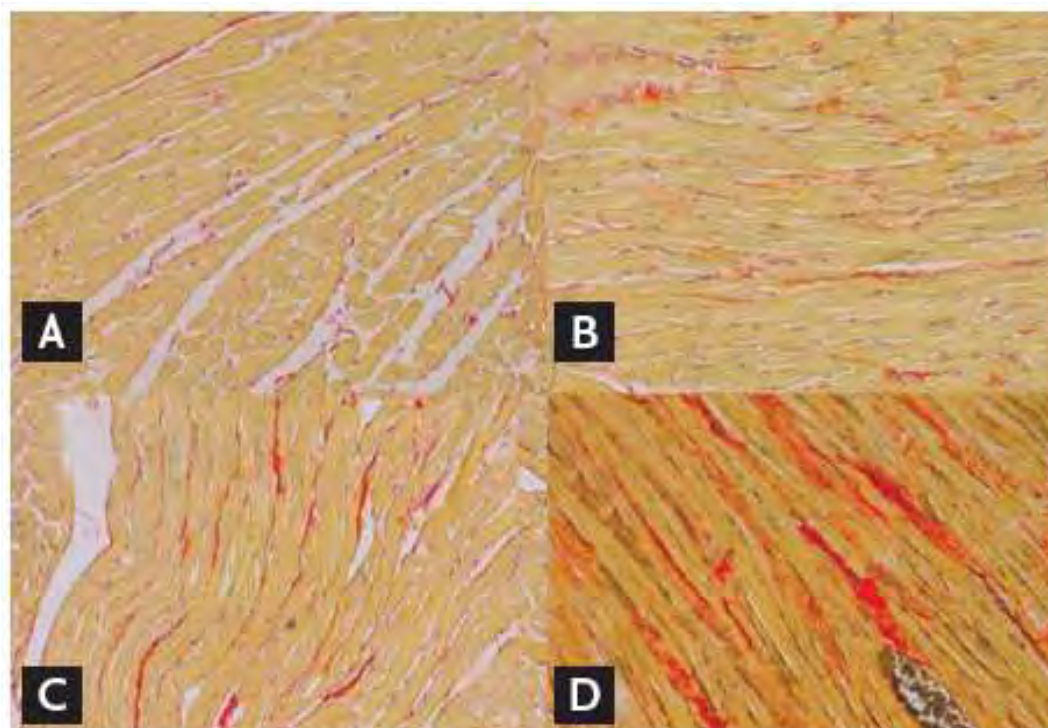
Εικόνα 10. Ηλεκτρονική μικροσκοπία που απεικονίζει την αριστερή κοιλία ποντικών μετά την επίδραση με δοξορουβικίνη. Στην εικόνα Α παρατηρείται η βλάβη στη δομή των ινιδίων (άνω βέλος) και απώλεια των ζωνών Z (κάτω βέλος). Στην εικόνα Β παρατηρείται σχηματισμός κενотоπίων στα μιτοχόνδρια. [Choi JY et al, 2000].

Η απόπτωση, μία διαδικασία που συμβαίνει φυσιολογικά στον οργανισμό, για τον έλεγχο της αύξησης των κυττάρων, μπορεί να προκληθεί και από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, σε σημεία και περιπτώσεις που δεν απαιτείται, προκαλώντας προβλήματα στον ιστό ή το όργανο που πλήττεται. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, το μυοκάρδιο είναι αυτό που υπόκειται σε εκτεταμένη απόπτωση. Πειραματικά, όταν ενέθηκε ενδοπεριτοναϊκά, δοξορουβικίνη για δύο εβδομάδες και στη συνέχεια παρατηρήθηκε κάτω από ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, το μυοκάρδιο ενήλικων ποντικών, παρατηρήθηκε έντονος κατακερματισμός των πυρήνων και συμπύκνωση της χρωματίνης με των κυττάρων του ιστού, μετά από χρώση H&E, ένα σημαντικό και κοινό χαρακτηριστικό της αποπτωτικής διαδικασίας. Επίσης, αντίστοιχες χρώσεις για αποπτωτικές πρωτεΐνες βρέθηκαν θετικές στις ίδιες καλλιέργειες, σηματοδοτώντας την εκτεταμένη απόπτωση που λάμβανε χώρα [Choi YS et al, 2002].

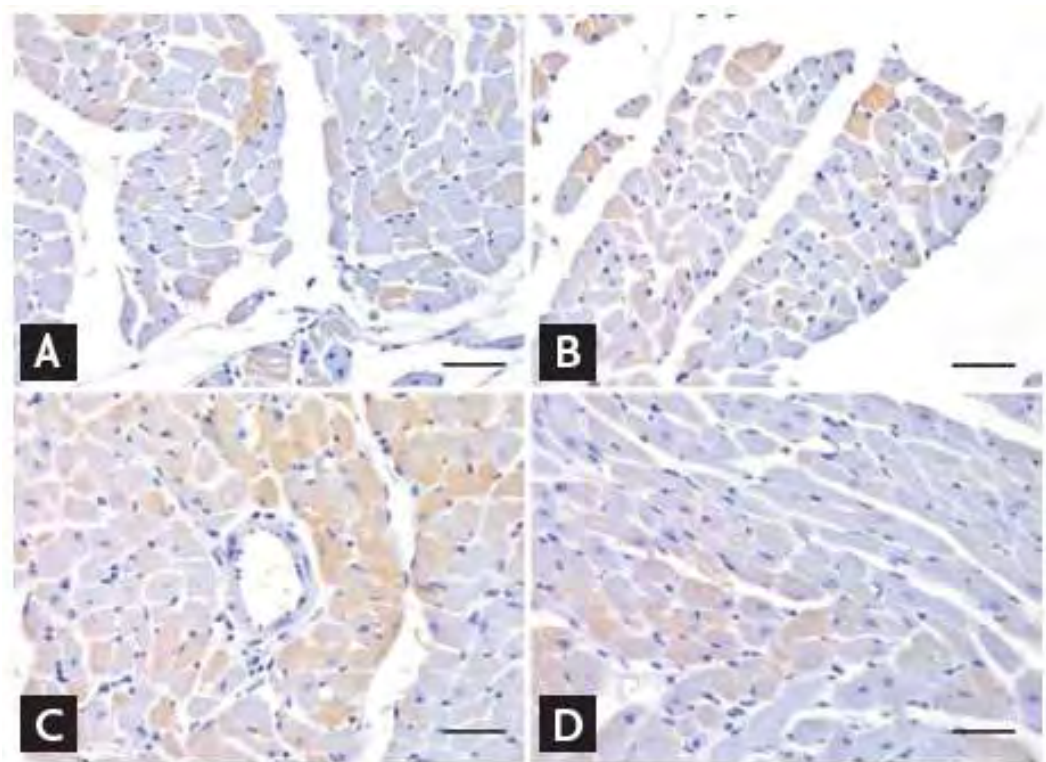


Εικόνα 11. Ιστολογικές μεταβολές του μυοκαρδίου μετά από επίδραση με δοξορουβικίνη. Α. Χρώση H&E, Β. Ανοσοϊστοχημική χρώση για την πρωτεΐνη Βαx. C. Ανοσοϊστοχημική χρώση για την πρωτεΐνη κασπάση-3. D. TUNEL (termina deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling). Τα βέλη δείχνουν κατακερματισμένους πυρήνες των αποπτωτικών κυττάρων [Choi YS et al, 2002].

Σε ένα μοντέλο ποντικού που μελετούνταν η χρόνια καρδιοτοξικότητα, διαπιστώθηκε ότι μετά από 6 εβδομάδες συνεχόμενης ενέσιμης δοξορουβικίνης το ινωτικό φορτίο αυξήθηκε στον ενδιάμεσο χώρο του μυοκαρδίου, όπως διαπιστώθηκε σε ποντίκια Wistar-Kyoto, όταν αυτά συγκρίθηκαν με την ομάδα ελέγχου. Το πιο εκτεταμένο ινωτικό φορτίο παρατηρήθηκε στα ποντίκια που έπασχαν ήδη και από υπέρταση, προτείνοντας ότι η υπέρταση αποτελεί σίγουρο παράγοντα κινδύνου για την καρδιοτοξικότητα που προκαλείται από δοξορουβικίνη [Uhm JS, 2006]. Οι ίδιες μεταβολές παρατηρήθηκαν και στην περιαγγειακή περιοχή. Ο πρώιμος κυτταρικός θάνατος και η καθυστερημένη αύξηση της μυοκαρδιακής ίνωσης αποτελούν τις κύριες μεταβολές που οδηγούν τελικά σε συστολική και διαστολική καρδιακή δυσλειτουργία.



Εικόνα 12. Χρώση ερυθρού picosirius για τις ίνες κολλαγόνου στο μυοκάρδιο ποντικών. A. Ενδιάμεση περιοχή ποντικών Wistar- Kyoto. B. Η ίδια περιοχή για υπερτασικά ποντίκια. C. Η ενδιάμεση περιοχή για ποντίκια που εκτέθηκαν σε δοξορουβικίνη. D. Ενδιάμεση περιοχή υπερτασικών ποντικών που εκτέθηκαν σε δοξορουβικίνη [Uhm JS et al, 2006].



Εικόνα 13. Ανοσοϊστοχημικές χρώσεις μυοκαρδίου ποντικών. Τα καφέ κύτταρα εκφράζουν την πρωτεΐνη CARP (cardiac ankyrin repeat protein). A. Φυσιολογικό μυοκάρδιο ποντικών Wistar-Kyoto. B. Μυοκάρδιο των ίδιων ποντικών μετά από έκθεση σε αδριαμυκίνη. C. Φυσιολογικό μυοκάρδιο υπερτασικών ποντικών. D. Μυοκάρδιο υπερτασικών ποντικών που εκτέθηκαν σε αδριαμυκίνη [Chung WB et al, 2008].

Στην κατηγορία των κυκλοφωσφαμιδίων, μίας άλλης πολύ τοξικής ομάδας, αναφέρεται ότι ο μηχανισμός δράσης τους δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος. Θεωρείται ότι τα κυκλοφωσφαμίδια προκαλούν άμεση βλάβη των ενδοθηλίων, η οποία ακολουθείται από εξαγγείωση των τοξικών μεταβολιτών, οι οποίοι βλάπτουν τα καρδιομυοκύτταρα, προκαλούν σωληναριακή αιμοραγία και οίδημα. Μπορούν

επίσης να δημιουργηθούν και μικροεμβολές στο ενδιάμεσο των τριχοειδών του μυοκαρδίου, προκαλώντας ισχαιμική βλάβη [Gottdiener JS et al, 1981, Zangari M et al, 2007]. Με παρόμοιο τρόπο φαίνεται ότι προκαλούν καρδιοτοξικότητα και τα ιφωσφαμίδια, μόρια με πολύ συγγενική δομή με τα κυκλοφωσφαμίδια. Παρόλα αυτά, δεν έχουν παρατηρηθεί τα συμπτώματα της αιμοραγικής μυοκαρδίτιδας, σημείο κατατεθέν για τα κυκλοφωσφαμίδια [Zver S et al, 2007].

Τα κυκλοφωσφαμίδια μετατρέπονται στην ακόρεστη αλδεϋδη ακρολεΐνη, έναν τοξικό και ενεργό μεταβολίτη που επάγει εκτενείς αλλαγές στις πρωτεΐνες και τραυματισμούς του μυοκαρδίου. Σε αυτές τις περιπτώσεις έχει μελετηθεί ο ρόλος της τρανσφεράσης της γλουταθειόνης, η οποία μεταβολίζει αυτήν την ομάδα μεταβολιτών. Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα έχουν δείξει ότι μετά από θεραπεία των ασθενών με κυκλοφωσφαμίδια, η ανεπάρκεια της GDTP συσχετίστηκε με αυξημένη συσσώρευση πρωτεϊνών- ακρολεΐνης στην καρδιά, το οποίο σημαίνει ότι η κυτταροτοξικότητα που προκαλείται από κυκλοφωσφαμίδια ρυθμίζεται εν μέρη τουλάχιστον από τη GDTP, η οποία προλαμβάνει την τοξικότητα των φαρμάκων, μεταβολίζοντας και αποτοξινώνοντας την ακρολεΐνη [Yeh ETH, Bickford CL, 2009].

Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι μόρια που απευθύνονται σε ένα στόχο ή σε ένα πολύ μικρό φάσμα στόχων, με σκοπό να αναστείλουν το μονοπάτι κάτωθεν του στόχου τους. Επειδή είναι ιδιαίτερα στοχευμένα μόρια, κατά τη δημιουργία και την κυκλοφορία τους είχε επικρατήσει η άποψη ότι υπερέχουν από τους θεραπευτικούς παράγοντες της προηγούμενης γενιάς, λόγω των ανύπαρκτων παρενεργειών τους. Παρόλα αυτά και τα μονοκλωνικά αντισώματα εμφανίζουν παρενέργειες, αν και πολύ μειωμένες σε σχέση με τους χημικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται. Για παράδειγμα, το Bevacizumab προκαλεί υπέρταση, καθώς αναστέλλει τη δράση του VEGF και του μονοπατιού σηματοδότησής του [Czaykowski PM et al, 1998]. Μελέτες που έχουν γίνει σε ζώα, έχουν δείξει ότι η αγγειογένεση έχει ρόλο κλειδί στη φυσιολογική απόκριση του οργανισμού στο φορτίο που προκαλείται στα αγγεία από την πίεση του αίματος. Σε αυτές τις μελέτες, οι ερευνητές μιμήθηκαν τη δράση του φαρμάκου για να διαπιστώσουν ότι το αυξημένο φορτίο της πίεσης του αίματος προκαλεί μείωση της πυκνότητας των τριχοειδών, συστολική δυσλειτουργία σε ολόκληρο το σώμα, καρδιακή ίνωση και τελικά καρδιακή ανεπάρκεια [Czaykowski PM et al, 1998].

Άλλα μονοκλωνικά αντισώματα, όπως τα trastuzumab και lapatinib προκαλούν επίσης καρδιοτοξικότητα, καθώς αλληλεπιδρούν και αναστέλουν τη δράση άλλων υποδοχέων που εμπλέκονται επίσης στην κυτταρική αύξηση ή και στην απόπτωση. Αναφορικά, το trastuzumab καταστέλει τον EGFR, επηρεάζοντας και το μονοπάτι σηματοδότησης ErbB2, παρεμβαίνοντας στην αύξηση, την επιδιόρθωση και την επιβίωση των καρδιομυοκυττάρων [Fainaru O et al, 2008, Kang YJ, 2001]. Με ανάλογο τρόπο δρουν και τα υπόλοιπα μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιούνται ως χημειοθεραπευτικοί παράγοντες.

Η καρδιοτοξικότητα από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες μπορεί να προκαλέσει προβλήματα και στο σύστημα πήξης του αίματος. Αυτές οι παρενέργειες στο σύστημα πήξης μπορούν να προκαλέσουν θρομβώσεις σε αγγεία, οι οποίες αποτελούν πρόδρομα στάδια περιστατικών θρομβώσεων και θρομβοεμβολικών επεισοδίων, θέτοντας τις παθολογικές βάσεις για την εμφάνιση καρδιαγγειακής και/ή εγκεφαλαγγειακής ισχαιμίας. Είναι γνωστό ότι ο καρκίνος οδηγεί τον οργανισμό σε μία προθρομβωτική κατάσταση, η οποία ονομάζεται διεγνωσμένη θρόμβωση Armand Trousseau. Ο κίνδυνος για εμφάνιση θρόμβωσης από περιστατικά καρκίνου φαίνεται να είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς που ο καρκίνος τους βρίσκεται σε μεταστατική κατάσταση και σε αυτούς που έχουν ήδη διαγνωστεί θετικοί για άλλους παράγοντες κινδύνου [Yeh ETH, Bickford CL, 2009]. Συμπτώματα όπως θανατηφόρα αιμορραγία και αρτηριακός θρομβοεμβολισμός έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της αγγειογένεσης ως θεραπευτικούς παράγοντες, όπως η θαλιδομίδη και η λεναλιδομίδη [van Heeckeren WJ et al, 2007], αλλά και άλλους παράγοντες όπως αναστολείς των απακετυλασών των ιστονών και αλκυλιωτικούς παράγοντες [Zangari M et al, 2007].

Ισχαιμία

Ο πόνος στο στήθος αποτελεί κοινό καρδιακό γεγονός που βιώνουν οι ογκολογικοί ασθενείς και το οποίο συχνά αποτελεί πρόδρομο της μυοκαρδιακής ισχαιμίας. Πολλές μορφές θεραπείας, όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης στεφανιαίας αρτηριακής νόσου και/ή στεφανιαίο σύνδρομο. Οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που εμπλέκονται στην ανάπτυξη ισχαιμίας σε ογκολογικούς ασθενείς συμπεριλαμβάνουν αντιμεταβολίτες, όπως η φλουροουρακίλης, αγωνιστές των μικροσωληνίσκων, για την καταστροφή του κυτταροσκελετού των καρκινικών κυττάρων, μονοκλωνικά αντισώματα που έχουν στόχο τους υποδοχείς τυροσινικών κνάσεων και μικρά μόρια αναστολείς των τυροσινικών κινάσεων.

Chemotherapy Agents	Incidence (%)	Frequency of Use
Antimetabolites		
Capecitabine (Xeloda) (71,74,83-85)	3-9	+++
Fluorouracil (Adrucil) (8,70,71,73-79)	1-68*	+++
Antimicrotubule agents		
Paclitaxel (Taxol) (90,91)	<1-5	+++
Docetaxel (Taxotere) (10,92)	1.7	++
Monoclonal antibody-based tyrosine kinase inhibitor		
Bevacizumab (Avastin) (10,93,94)	0.6-1.5	++
Small molecule tyrosine kinase inhibitors		
Erlotinib (Tarceva) (10)	2.3	+++
Sorafenib (Nexavar) (10,96)	2.7-3	+++

Πίνακας 2. Οι θεραπευτικές ουσίες που σχετίζονται με την ισχαιμία ως σύμπτωμα καρδιοτοξικότητας [Yeh ETH, Bickford CL, 2009].

Για την κατηγορία των αντιμεταβολιτών, όπως η φλουροουρακίλη και το capecitabine δεν υπάρχει κάποιος σαφής μηχανισμός δράσης μέχρι στιγμής. Θρομβώσεις στη στεφανιαία αρτηρία, οι αγγειοσπασμοί έχουν προταθεί ως οι πιο πιθανοί μηχανισμοί δράσης αυτής της κατηγορίας ουσιών [Daher IN , Yeh ET, 2008]. Παρόλα αυτά, υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που αμφισβητούν τη δημιουργία αγγειόσπασμου από την 5'- φλουροουρακίλη [Daher IN , Yeh ET, 2008, Christian JB

et al, 2008, Carreira RS et al, 2006]. Συνεπώς, έχουν προταθεί εναλλακτικοί μηχανισμοί δράσης αυτών των ουσιών, που περιλαμβάνουν απευθείας τοξικότητα του μυοκαρδίου, αλληλεπίδραση με το σύστημα πήξης και αυτοάνοσες αποκρίσεις του οργανισμού [Daher IN , Yeh ET, 2008]. Η συσσώρευση της 5-FU και των μεταβολιτών της εξαιτίας της δυσλειτουργία των διυδροπυριμιδινών μπορεί να αυξήσει την καρδιοτοξικότητα που οφείλεται στην 5-FU, παρόλο που η σχέση μεταξύ των δύο ομάδων ουσιών δεν είναι ακόμη σαφής [Christian JB et al, 2008]. Μελέτες σε ζώα έχουν προτείνουν ότι υπάρχει συσσώρευση κιτρικού στα κύτταρα του μυοκαρδίου [Daher IN , Yeh ET, 2008, Carreira RS et al, 2006, Bagshaw SM et al, 2006], γεγονός που εμπλέκει ένα κύριο μεταβολικό μονοπάτι, τον κύκλο του Krebs, στην καρδιοτοξικότητα. Επιπλέον μελέτες έχουν δείξει ότι η 5-FU έχει την ικανότητα να αδειάζει τον κόλπο από φωσφορικά σε δοσο- και χρονο- εξαρτώμενη μορφή [Carreira RS et al, 2006] και τέλος, η απόπτωση κυττάρων του μυοκαρδίου και ενδοθηλιακών κυττάρων είναι ικανή να οδηγήσει στη δημιουργία φλεγμονώδων περιοχών στο μυοκάρδιο, που μιμούνται την τοξική μυοκαρδίτιδα [Daher IN , Yeh ET, 2008, Carreira RS et al, 2006].

Η παθοφυσιολογία των μονοκλωνικών αντισωμάτων με στόχο τους υποδοχείς τυροσινικής κινάσης και των αναστολέων τους σχετίζονται άμεσα με τα ενδοκυττάρια μονοπάτια που βρίσκονται κάτωθι τους. Οι υποδοχείς τυροσινικής κινάσης λαμβάνουν το σήμα και εκκινούν τα βασικότερα ενδοκυττάρια μονοπάτια σηματοδότησης, τα οποία είναι και κοινά για όλους τους τύπους κυττάρων.

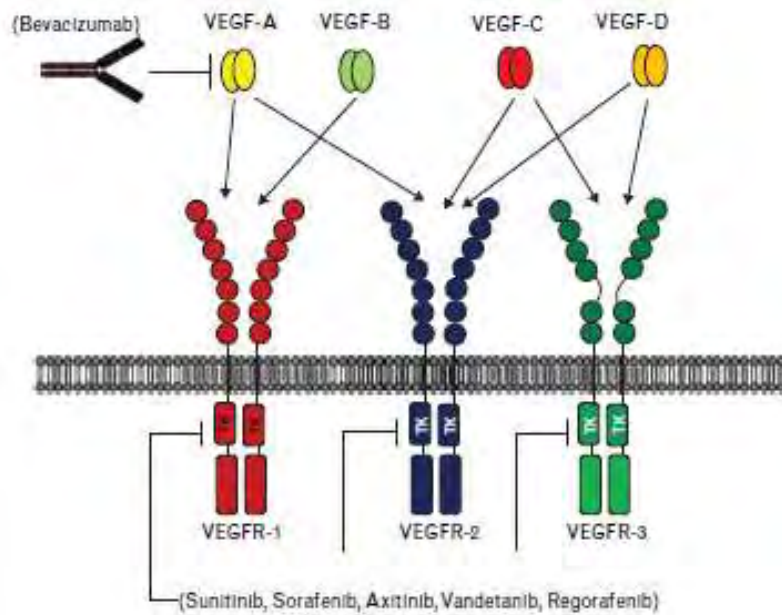
Υπέρταση

Συχνά, η υπέρταση και ο καρκίνος συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή. Στην πραγματικότητα, η υψηλή αιματική πίεση είναι η πιο συχνή συνοσηρή κατάσταση σε περιστατικά καρκίνου [Zangari M et al, 2007]. Επιδημιολογικές μελέτες προτείνουν την πιθανότητα να υπάρχει κάποια συσχέτιση μεταξύ των δύο και ότι η υπέρταση επηρεάζει την ολική πρόγνωση των ασθενών καρκίνου [Ray A et al, 2004]. Νέες προσεγγίσεις στην αντικαρκινική θεραπεία περιέχουν παράγοντες που προκαλούν διαταραχές στη διαδικασία της αγγειογένεσης, συνεπώς οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτούς τους θεραπευτικούς παράγοντες συχνά θα αναπτύξουν υπέρταση ως παρενέργεια της θεραπευτικής τους αγωγής [Zangari M et al, 2007]. Κάποιοι από τους συχνότερους παράγοντες που προκαλούν αυτό το σύμπτωμα είναι και τα μονοκλωνικά αντισώματα όπως τα Sorafenib και Sunitinib. Σχετικά με το πρώτο αντίσωμα, η υπέρταση ως παρενέργεια εμφανίζεται στο 17 με 43% των ασθενών που συμμετέχουν ή συμμετείχαν στο παρελθόν, σε κλινικές δοκιμές [Escudier B et al, 2007, Procopio G et al, 2007, Furuse J et al, 2008, Ratain MJ et al, 2006, Riechelmann RP et al, 2008]. Σοβαρότερες μορφές υπέρτασης, όπως οι βαθμοί 3 και 4 απαντώνται στο 1,4- 38% των ασθενών αυτών [Escudier B et al, 2007, Procopio G et al, 2007, Furuse J et al, 2008, Ratain MJ et al, 2006, Riechelmann RP et al, 2008]. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση που μελέτησε 4599 ασθενείς που λάμβαναν τη συγκεκριμένη θεραπεία, η ολική εμφάνιση της υπέρτασης βρισκόταν στο 23,4%. Αντίστοιχα, οι τιμές για την υπέρταση που προκαλείται από το Sunitinib κυμαίνονται από 5-24% [Burstain HJ et al, 2008, Motzer RJ et al, 2006, Demetri GD et al, 2006, Motzer RJ et al, 2007, Motzer RJ et al, 2006b] και εμφανίζονται κατά τις τέσσερις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας [Chu TF et al, 2007].

Chemotherapy Agents	Incidence	Frequency of Use
Monoclonal antibody-based tyrosine kinase inhibitor		
Bevacizumab (Avastin) (18,19,107-112)	4-35	++
Small molecule tyrosine kinase inhibitors		
Sorafenib (Nexavar) (96,113-116)	17-43	+++
Sunitinib (Sutent) (37,118-122)	5-47	+++

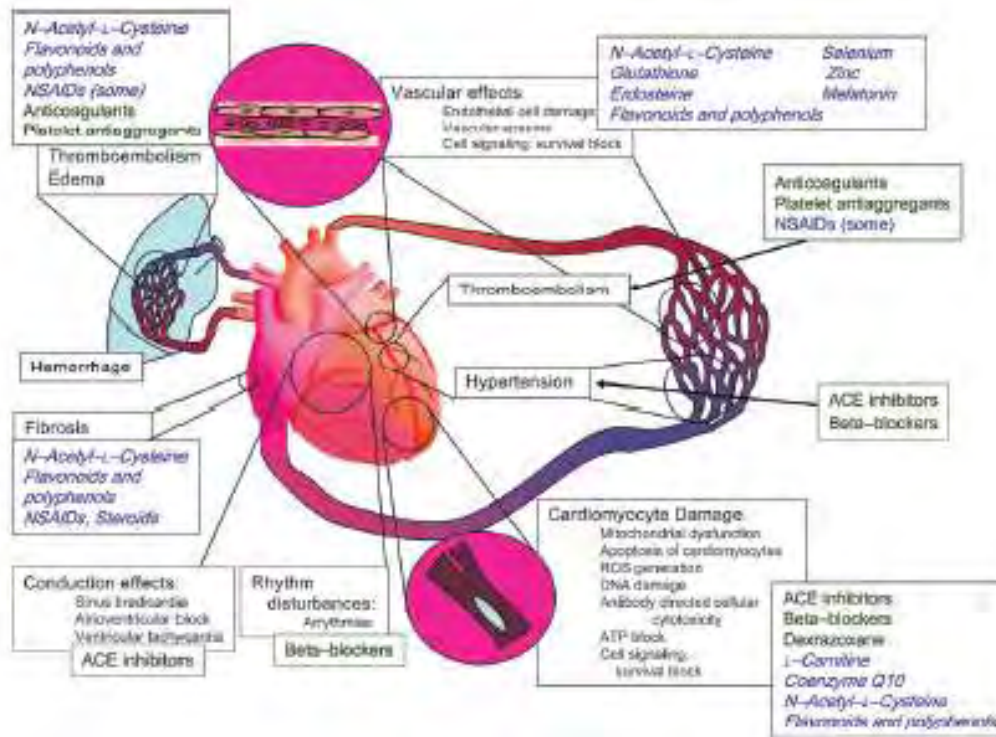
Πίνακας 3. Θεραπευτικοί παράγοντες που σχετίζονται με την υπέρταση ως παρενέργεια της αντικαρκινικής θεραπείας [Yeh ETH, Bickford CL, 2005]

Παθοφυσιολογικά, ο μηχανισμός της αντιαγγειογεννητικής υπέρτασης δεν είναι πλήρως κατανοητός. Παρόλα αυτά, πιστεύεται ότι η διαδικασία αυτή σχετίζεται με την αναστολή της δράσης του VEGF, ο οποίος μειώνει την παραγωγή του οξειδίου του αζώτου στα τοιχώματα των αρτηριολίων και άλλων αγγείων που δημιουργούν αντίσταση [Kamba T, McDonald DM, 2007]. Το οξείδιο του αζώτου είναι ένας φυσικός διαστολέας αγγείων, συνεπώς όταν εμποδίζεται η παραγωγή του, τότε επάγεται και η αγγειοσυστολή, αυξημένη περιφερική αγγειακή αντίσταση και αυξημένη αιματική πίεση [Kamba T, McDonald DM, 2007]. Το μονοκλωνικό αντίσωμα bevacizumab μειώνει την ενεργότητα της συνθάσης του οξειδίου του αζώτου στο ενδοθήλιο των αγγείων, γεγονός που μπορεί να προκαλέσει την έκφραση του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου-1, οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης [Dincer M, Altundag K., 2006]. Έχουν γίνει και αρκετές υποθέσεις ότι ο VEGF μπορεί να επιδρά στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης [Sane DC et al, 2004]. Παρ' όλα αυτά οι Veronese et al, [Veronese ML et al, 2006] έδειξαν ότι τα επίπεδα των κατεχολαμινών του ορού ρενίνης και αλδοστερόνη δε μεταβλήθηκαν κατά τη θεραπεία με παράγοντες που αναστέλουν τη δράση του VEGF, μειώνοντας τις πιθανότητες να είναι η υπέρταση αποτέλεσμα αδρενεργικής ή νεφραγγειακής αιτιολογίας. Τέλος, έχει υποτεθεί ότι η αναστολή του VEGF μπορεί να ευθύνεται για το σύνδρομο εμβολής χοληστερόλης που μπορεί να είναι υπεύθυνο για τις οξείες παρενέργειες που προκαλούνται από το bevacizumab, συμπεριλαμβανόμενης και της υπέρτασης [Mir O et al, 2007].



Εικόνα 14. Σχηματική απεικόνιση των μηχανισμών δράσης των αγγειογενετικών αναστολέων . [Maurea N. et al, 2016].

Κύριος στόχος στη θεραπεία της υπέρταση ως σύμπτωμα είναι η μείωση της θνητότητας και θνησιμότητας και η μείωση των επιπέδων κινδύνου που σχετίζονται με βλάβες σε ανθρώπινους ιστούς. Όταν γίνεται προσπάθεια θεραπείας της υπέρτασης που προκαλείται από τη χρήση αντιαγγειογενετικών θεραπειών, θα πρέπει να λαμβάνονται κλασικές θεραπευτικές αγωγές για την υπέρταση, σύμφωνες με τις οδηγίες της JNC [Chobanian AV et al, 2003].



Εικόνα 15. Παραδείγματα των κύριων μηχανισμών που προκαλούν καρδιοτοξικότητα που προέρχεται από αντικαρκινικές θεραπείες (με μαύρο κείμενο), από κλινικά χρησιμοποιούμενους θεραπευτικούς παράγοντες (πράσινο κείμενο), και πιθανούς προστατευτικούς παράγοντες (μπλε κείμενο). [Albini A. et al, 2009].

Θρομβοεμβολισμός

Είναι γνωστό ότι ο καρκίνος παράγει μία προθρομβωτική κατάσταση. Ο κίνδυνος εμφάνισης θρόμβωσης φαίνεται να είναι υψηλότερος σε ασθενείς καρκίνου με μεταστάσεις και σε αυτούς που έχει εξακριβωθεί ότι φέρουν παράγοντες κινδύνου στο γονιδίωμά τους. Οι παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνουν τη χρήση καθετήρων κεντρικών αρτηριών και συσχετιζόμενες συνοσηρότητες όπως η ακινησία, η υπέρταση, κολπική μαρμαρυγή, αφυδάτωση και χορήγηση ταυτόχρονων σχημάτων χημειοθεραπείας [Yusuf SW et al, 2008]. Στον επόμενο πίνακα φαίνονται περιστατικά κλινικά σημαντικών αρτηριακών θρομβοεμβολισμών που σχετίζονται με επιλεγμένους θεραπευτικούς παράγοντες.

Chemotherapy Agents	Incidence (%)	Frequency of Use
Alkylating agents		
Cisplatin (Platinol-AQ) (130)	8.5	+++
Angiogenesis inhibitors		
Lenalidomide (Revlimid) (144-149)	3-75*	+
Thalidomide (Thalomid) (133-143)	1-58*	+
Histone deacetylase inhibitor		
Vorinostat (Zolinza) (10,131,132)	4.7-8	+
Small molecule tyrosine kinase inhibitors		
Erlotinib (Tarceva) (10)	3.9-11	+++

Πίνακας 4. Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που προκαλούν περιστατικά αρτηριακού θρομβοεμβολισμού [Yeh ETH, Bickford CL, 2005].

Σε αυτά τα περιστατικά συμπεριλαμβάνονται και χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που δεν ανήκουν στην κατηγορία των ανθρακυκλινών. Για παράδειγμα, ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος χημειοθεραπευτικός παράγοντας είναι η cis-πλατίνα, που χρησιμοποιείται εδώ και πολλά χρόνια ως πρώτη γραμμή θεραπείας. Η θεραπεία με αυτόν τον παράγοντα φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών γεγονότων σε ασθενείς καρκίνου. Σε μία μελέτη 271 αλληλοδιαδοχικών ασθενών με καρκίνωμα της ουροδόχου και λάμβαναν θεραπεία με πλατίνα, τα θρομβοεμβολικά περιστατικά εμφανίστηκαν στο 12,9% των ασθενών. Όταν τα περιστατικά αυτά κατηγοριοποιήθηκαν, το 8,5% των ασθενών εμφάνισε βαθέα φλεβική θρόμβωση ή πνευμονικό εμβολισμό. Από αυτούς τους ασθενείς, το 74% εμφάνισε αυτά τα συμπτώματα μέσα στους δύο κύκλους χημειοθεραπείας και οι περισσότεροι ασθενείς

έφεραν παράγοντες προδιάθεσης όπως στεφανιαία νόσο, ακινησία ή ιστορικό θρομβοεμβολικών περιστατικών [Yusuf SW et al, 2008].

Ενδιαφέρον παρουσιάζει και ο παράγοντας vorinostat. Τα περιστατικά του θρομβοεμβολισμού που σχετίζονται με το vorinostat ανέρχονται στο 4,7%, ένα σχετικά μικρό ποσοστό, αλλά όχι και αμελητέο. Το ποσοστό που αναφέρθηκε, βασίζεται σε δύο μελέτες που εξετάζουν την επίδραση του παράγοντα σε δύο κλινικές μελέτες 86 ασθενών με έναν τύπο T- λεμφώματος (CTCL). Παρόλα αυτά, υπάρχουν και άλλες δύο μελέτες που συσχετίζουν την αυξημένη συσχρότητα των θρομβοεμβολικών περιστατικών με τη χρήση του θεραπευτικού παράγοντα και συγκεκριμένα σε κλινικές δοκιμές της φάσης Ib, σε ποσοστό 5,4% [Olsen EA et al, 2007], με επιπλέον υποστηρικτικές μελέτες που τα ποσοστά τους κυμαίνονται από 5 μέχρι και 8% των ασθενών.

Άλλοι δύο παράγοντες ευρείας χρήσης οι οποίοι αναφέρθηκαν και σε προηγούμενα συμπτώματα καρδιοτοξικότητας είναι η θαλιδομίδη και η λεναλιδομίδη. Η θαλιδομίδη, μέχρι στιγμής ευθύνεται για ένα πολύ μικρό ποσοστό θρομβώσεων, μικρότερο του 5%, το οποίο όμως μπορεί να αυξηθεί δραματικά σε νεοδιαγνωσμένους ασθενείς. Αντίστοιχα, το ανάλογό της, η λεναλιδομίδη φαίνεται να ευθύνεται για μικρό ποσοστό θρομβώσεων, το οποίο όμως ποικίλλει ανάλογα με τη μελέτη από 3-75% [Dimopoulos M et al, 2007, Rajkumar SV et al, 2005, Weber DM et al, 2007, Zonder JA et al, 2006, Hirsh J., 2007, Richardson PG et al, 2006].

Η κακοήθεια, ως κατάσταση, συνδέεται με μία κατάσταση βασικής υπερπηκτικότητα εξαιτίας πολλών παραγόντων, συμπεριλαμβανόμενης και της απελευθέρωσης υψηλών συγκεντρώσεων φλεγμονώδων κυττοκινών, με επικείμενη ενεργοποίηση του πηκτικού συστήματος, και την αναστολή των φυσικών αντιπηκτικών μηχανισμών, ιδιαίτερα το σύστημα της ενεργοποιημένη πρωτεΐνης C, το διαταραγμένο πολυμερισμό της φιβρίνης και της μειωμένης φιβρινόλυσης και τη μεταβολή της ενδοθηλιακής επιφάνειας [Zangari M et al, 2007]. Εξαιτίας της πολυπλοκότητας της κατάστασης που επικρατεί στον οργανισμό εξαιτίας των πολλαπλών αιμοστατικών ανομαλιών, οι μηχανισμοί μέσα από τους οποίους η αντικαρκινική θεραπεία συμβάλλει περαιτέρω στη δημιουργία θρομβώσεων δεν έχουν διευκρινιστεί ακόμη. Πιθανοί παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στη θρομβογένεση που μεσολαβείται από τις κυτταρικές βλάβες που προκύπτουν από τη χημειοθεραπεία, τις άμεσες

ενδοθηλιακές βλάβες, όπως και την ηπατοτοξικότητα από τους χημειοθεραπευτικούς παραγοντες που οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή φυσιολογικά παραγόμενων αντιπηκτικών παραγόντων. Εργαστηριακές ενδείξεις υπάρχουν ελάχιστες για τη cis-πλατίνα, υποδεικνύοντας ότι επάγει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και τη συσσώρευσή τους. Για τη θαλιδομίδη και τη λεναλιδομίδη έχει προταθεί ότι ο θρομβοεμβολισμός που προκαλείται από αυτές τις δύο ουσίες μπορεί να εμπλέκει άμεση δράση των ενδοθηλιακών κυττάρων που έχουν προηγουμένως τραυματιστεί από τη δράση της δοξορουβικίνης [Rodeghiero F, Elice F, 2003], όπως και την αλληλεπίδραση ενδοθηλίου και αιμοπεταλίων [Baz R et al, 2005].

Μοριακοί Μηχανισμοί Καρδιοτοξικότητας

Η χρήση χημειοθεραπευτικών ουσιών σε ασθενείς καρκίνου βρίσκεται σε ένα νέο στάδιο στη σύγχρονη εποχή, δίνοντας στην ιατρική μία ακόμη βοήθεια για την αποτελεσματικότερη καταπολέμηση διάφορων καρκίνων. Οι χημειοθεραπευτικές ουσίες που χρησιμοποιούνται πλέον δεν είναι απλά χημικά συνθετικά, αλλά παράγοντες, συνήθως μικρά μόρια, αναστολείς ή αγωνιστές υποδοχέων. Οι υποδοχείς στόχοι των σύγχρονων φαρμάκων είναι η πρώτη γραμμή για τη μετάδοση ενός σήματος στο εσωτερικό του κυττάρου και βρίσκονται αγκυροβολημένοι στην επιφάνεια του κυττάρου, την κυτταροπλασματική μεμβράνη. Όταν ένα αυξητικό ή ανασταλτικό σήμα προσδένεται στην εξωκυττάρια περιοχή του υποδοχέα, αυτός υπόκειται σε αλλαγές, ώστε να μεταφερθεί το σήμα κάτωθι του, μέσα από μία διαδοχική σειρά μορίων και των ρυθμιστικών τους πρωτεϊνών, μέχρι να φτάσει στον πυρήνα, για την ενεργοποίηση ή την απενεργοποίηση του αντίστοιχου γονιδίου, που θα εκπληρώσει την επιθυμητή απόκριση στο εισερχόμενο σήμα.

Οι ίδιοι αυτοί οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες μπορεί όμως να έχουν και αντίστροφες επιδράσεις σε κάποια είδη κυττάρων και στη συγκεκριμένη περίπτωση, των καρδιομυοκυττάρων. Στοχεύοντας έναν υποδοχέα, από τον οποίο εκκινεί ένα σηματοδοτικό μονοπάτι σημαίνει ότι και το μονοπάτι αυτό επηρεάζεται ανάλογα με το μόριο που προσδέθηκε στον υποδοχέα, μαζί και η λειτουργία που αυτό επιτελεί. Για παράδειγμα, η καρδιοτοξικότητα μπορεί να επηρεάσει τα σηματοδοτικά μονοπάτια της αύξησης, της επιβίωσης, του πολλαπλασιασμού και της αγγειογένεσης. Όταν αναφερόμαστε στην παρεμβολή των χημειοθεραπευτικών παραγόντων σε αυτά τα μονοπάτια, σε καρκινικά κύτταρα, τότε αναμένουμε ευεργετικά αποτελέσματα. Παρόλα αυτά, ένας μικρός ή μεγαλύτερος πληθυσμός υγιών κυττάρων επηρεάζεται επίσης από τους παράγοντες χημειοθεραπείας, με αποτέλεσμα να οδηγούμαστε σε τοξικότητα.

Καθώς τα μονοπάτια που επηρεάζονται αφορούν κύριες λειτουργίες των κυττάρων, έτσι και σημαντικά μόρια ή οικογένειες πρωτεϊνών εμπλέκονται στην ανάπτυξη της καρδιοτοξικότητας, σε ενδοκυτταρικό επίπεδο. Μία σημαντική οικογένεια πρωτεϊνών που μεσολαβούν για τη μετάδοση του σήματος σε ένα από τα κύρια σηματοδοτικά μονοπάτια του κυττάρου είναι το μονοπάτι των MAP κινασών. Τα σηματοδοτικά μονοπάτια στα οποία συμμετέχουν οι MAP κινάσες είναι εξελικτικά συντηρημένες

δομές που συνδέουν τα εξωκυττάρια σήματα στην κυτταρική μηχανή που ελέγχει δομικές κυτταρικές διαδικασίες, όπως η ανάπτυξη, ο πολλαπλασιασμός, η διαφοροποίηση, η μετανάστευση και η απόπτωση. Τα μονοπάτια αυτά αποτελούνται από μία τριμερή δομή κινασών που ενεργοποιούνται διαδοχικά, με τη φωσφορυλίωση της πρώτης να οδηγεί στη φωσφορυλίωση της δεύτερης. Μέχρι σήμερα, έχουν χαρακτηριστεί έξι διαφορετικές ομάδες των MAP κινασών στα θηλαστικά και είναι οι παρακάτω:

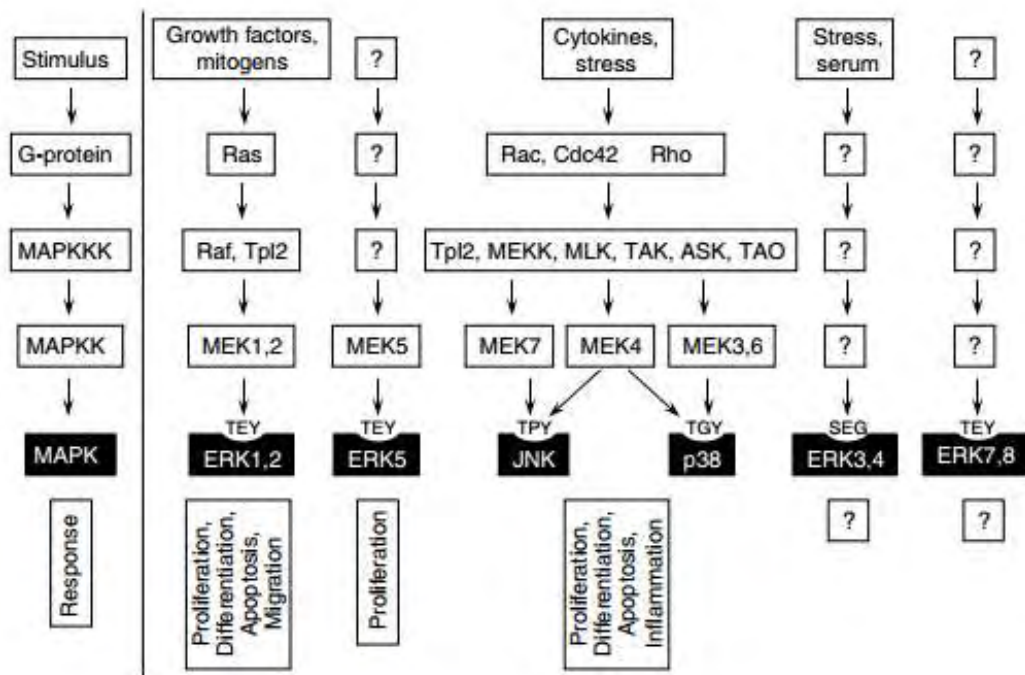
1. (ERK)1/2
2. ERK3/4
3. ERK5
4. ERK7/8
5. Jun N-terminal kinase (JNK) 1/2/3
6. Ισομορφές της p38 $\alpha/\beta/\gamma$ (ERK6)/ δ (Schaeffer and Weber, 1999; Chen et al., 2001b; Kyriakis and Avruch, 2001; Krens et al., 2006)

Η πεποίθηση που επικρατεί μέχρι σήμερα είναι ότι για να προχωρήσουμε στην καρκινογένεση, θα πρέπει να δυσλειτουργήσουν τουλάχιστον έξι κυτταρικές διαδικασίες (Johnson et al., 1996) και ότι τα καρκινικά κύτταρα θα πρέπει να αποκτήσουν μία από τις παρακάτω δυνατότητες:

1. Ανεξαρτητοποίηση από τα σήματα πολλαπλασιασμού
2. Αποφυγή της απόπτωσης
3. Έλλειψη ευαισθητοποίησης σε αντι-αυξητικά σήματα
4. Ατέλειωτο δυναμικό πολλαπλασιασμού
5. Ικανότητα διείδυσης και μετάστασης
6. Έλξη και διατήρηση αγγειογένεσης για την προμήθεια θρεπτικών (Hanahan and Weinberg, 2000).

Στα παραπάνω μπορούμε να προσθέσουμε την ανάπτυξη αντοχής σε φάρμακα και την αποφυγή της γήρανσης λόγω ενεργοποίησης των ογκογονιδίων. Ανωμαλίες στη σηματοδότηση των MAP κινασών συμβαίνει στις περισσότερες περιπτώσεις ανάπτυξης κάποιας μορφής καρκίνου και παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόοδο του καρκίνου (Downward, 2003; Wellbrock et al., 2004; Kolch, 2005; Bradham and McClay, 2006; Galabova-Kovacs et al., 2006; Kohno and Pouyssegur, 2006; Torii et

αl., 2006). Στην επόμενη εικόνα παρουσιάζονται τα μονοπάτια στα οποία εμπλέκονται τα διάφορα είδη MAP κινασών και οδηγούν σε καρκινογένεση.



Εικόνα 16. Σχηματική απεικόνιση των μονοπατιών των MAP κινασών (Dhillon AS et al, 2012)

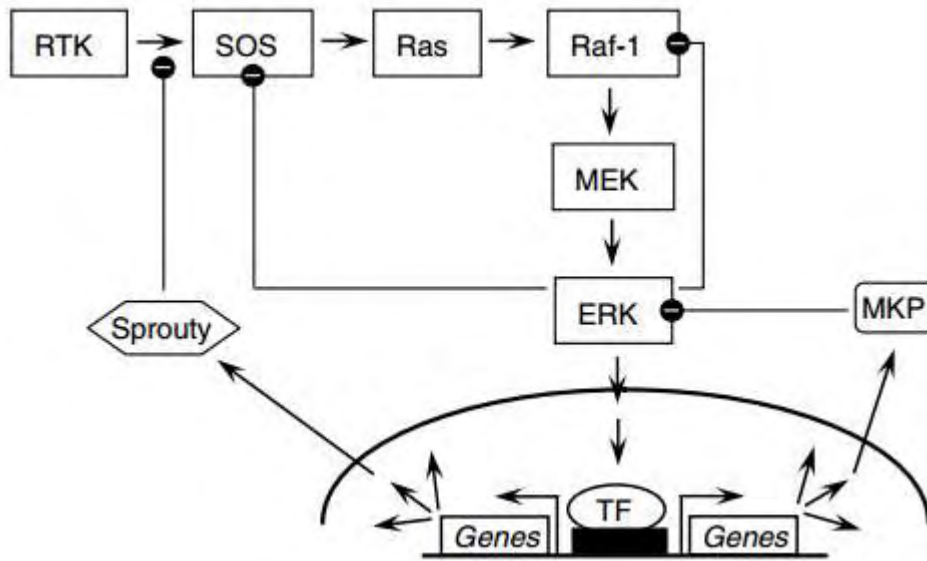
Ένα από τα σημαντικά μονοπάτια του οργανισμού είναι αυτό των ERK, που συνήθως σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου. Σε αυτό το μονοπάτι, εκτός από τις MAP κινάσες εμπλέκονται και οι GTPασες Raf και Ras, όπως η BRAF και KRAS, NRAS, HRAS. Το μονοπάτι αυτό ενεργοποιείται από πολλά εξωκυττάρια σήματα και οι μεταλλάξεις σε αυτό συμβαίνουν πολύ νωρίς στην πορεία της καρκινογένεσης, επηρεάζοντας τον καρκινικό φαινότυπο.

<i>EGFR</i> overexpression	• Most carcinomas (>50%)
<i>ERBB2</i> overexpression	• Breast (30%)
<i>RAS</i> mutation	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreas (90%) • Lung adenocarcinoma (35%) (non-small cell) • Thyroid; follicular (55%) • Thyroid; undifferentiated papillary (60%) • Seminoma (45%) • Melanoma (15%) • Bladder (10%) • Liver (30%) • Kidney (10%) • Myelodysplastic syndrome (40%) • Acute myelogenous leukemia (30%)
<i>BRAF</i> mutation	<ul style="list-style-type: none"> • Melanoma (66%) • Colorectal (12%)

Εικόνα 17. Οι μεταλλάξεις στο μονοπάτι ERK που σχετίζονται με τον καρκίνο και οι καρκίνοι στους οποίους εμπλέκονται. Downward (2003)

Αφότου οι πρωτεΐνες Raf και Ras ενεργοποιήσουν τις ERK, τότε ακολουθεί η φωσφορυλίωση πολλών κυτταροπλασματικών και πυρηνικών στόχων, όπως κινάσες, φωσφατάσες, μεταγραφικοί παράγοντες και πρωτεΐνες του κυτταροσκελετού (Yoon and Seger, 2006). Σε συνεργασία με άλλες πρωτεΐνες, όπως οι Fos, Jun, Myc και Egr-1, οι ERK μπορούν να διαφοροποιούν τη δράση τους και τα επίπεδα φωσφορυλίωσής τους για να μπορούν να πραγματοποιούν όλες τις παραπάνω διαδικασίες (Murphy et al., 2002, 2004).

Αυτό το μονοπάτι παίζει σημαντικό ρόλο και στη διακοπή των αντιπρολαπλασιαστικών επιδράσεων συνδεδετών όπως ο TGFβ. Μέσα από μία διαδικασία, στην οποία εμπλέκονται και άλλα βοηθητικά μόρια, μπορεί να επιτευχθεί η αποφυγή της μετατόπισης του πυρήνα ενός κυττάρου, επιτρέποντάς του την επανεισαγωγή του στον κυτταρικό κύκλο. Ο τρόπος με τον οποίο ρυθμίζεται αυτή η διαδικασία και η επίδραση των συγκεκριμένων μορίων είναι μέσα από κύκλους αρνητικής ανατροφοδότησης, που κρατούν τις συγκεντρώσεις τους, άρα και τις δραστηρότητές τους σε σταθερά επίπεδα (Mirza et al., 2004).



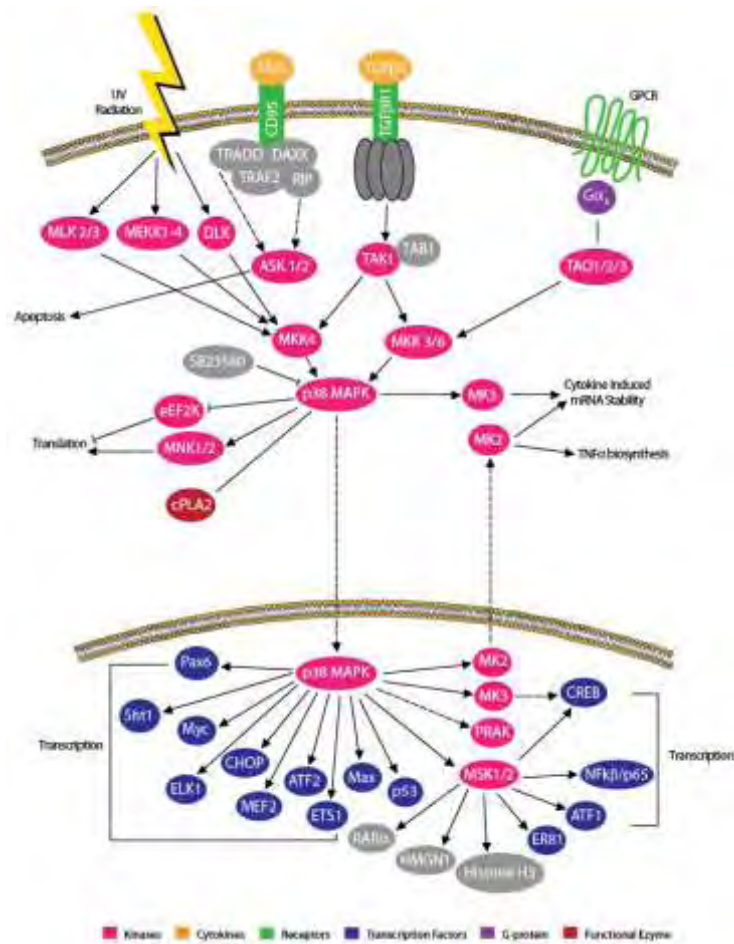
Εικόνα 18. Κύκλοι αρνητικής ανατροφοδότησης των ERK (AS Dhillon et al).

Ακριβώς λόγω αυτής της μεγάλης σημασίας που έχουν αυτά τα μόρια και το σηματοδοτικό μονοπάτι στην επιβίωση του κυττάρου, εδώ και 15 χρόνια, μέλη του μονοπατιού, όπως οι Ras, Raf και MEK αποτελούν στόχους αντικαρκινικών φαρμάκων (Downward, 2003; Kohno and Pouyssegur, 2006). Τα στοχευμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ανήκουν στη λίστα των παραγόντων που σχετίζονται με την πρόκληση καρδιοτοξικότητας και ένα από αυτά είναι το Sorafenib, που χρησιμοποιείται σε αρκετά είδη καρκίνων.

Πολλά μέλη της οικογένειας των MAP κινασών εμπλέκονται στη σηματοδότηση που σχετίζεται με το στρες και συγκεκριμένα, το μονοπάτι JNK. Οι JNK MAP κινάσες ενεργοποιούνται από κυττοκίνες, υπερϊώδη ακτινοβολία και απουσία αυξητικών παραγόντων στο περιβάλλον του κυττάρου και παράγοντες που προκαλούν βλάβη στο DNA (Weston and Davis, 2002). Οι JNK ενεργοποιούνται και λειτουργούν με τρόπο παρόμοιο της p38, όπου μεταβαίνουν στον πυρήνα και φωσφορυλιώνουν μεταγραφικούς παράγοντες, ο σημαντικότερος όλων c-Jun (AS Dhillon et al), ο οποίος, με την ενεργοποίησή του εμπλέκεται στην καρκινογένεση και ύστερα από ενδείξεις, φαίνεται να εμπλέκεται και στην καρδιοτοξικότητα. Στον αντίποδα βρίσκεται ο μεταγραφικός παράγοντας NF-κΒ, ο οποίος απαιτείται για να καταστείλει τη δράση του c-Jun (Kennedy and Davis, 2003).

Τέλος, το κύτταρο διαθέτει το μονοπάτι p38. Αυτό το μονοπάτι είναι άμεσα συνδεδεμένο με την ύπαρξη περιβαλλοντικού στρες, όπως οι ελεύθερες ρίζες και από

την παρουσία φλεγμονώδων κυττοκινών, όπως και στην περίπτωση της καρδιοτοξικότητας. Το μονοπάτι p38 είναι απαραίτητο για την έκφραση δύο πολύ σημαντικών μορίων, του TNF-α και της IL-1, που εμπλέκονται άμεσα στη φλεγμονή (Zarubin and Han, 2005). Η αναστολή της δράσης του p38 έχει δείξει ότι ενισχύει τη διαδικασία της απόπτωσης ως απόκριση σε παράγοντες που καταστρέφουν το DNA, όπως η δοξορουβικίνη και η cis-πλατίνα (Deacon et al., 2003; Losa et al., 2003; Lee et al., 2006).



Εικόνα 19. Το μονοπάτι p38 στην καρκινογένεση (<https://www.novusbio.com/p38mapkpathway.html>)

Όπως είναι φανερό, το σύνολο των μονοπατιών των MAP κινασών εμπλέκεται σε όλο το εύρος της καρκινογένεσης, καθώς αποτελεί τους πρωταρχικούς στόχους της χημειοθεραπείας. Αυτό σημαίνει ότι η απορρύθμιση των επιμέρους παραγόντων τους μπορεί εύκολα να οδηγήσει σε τοξικές καταστάσεις και μετέπειτα σε παθολογικές καταστάσεις, όπως η καρδιοτοξικότητα.

Βέβαια, οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες δεν είναι οι μόνοι που συμβάλλουν στην ανάπτυξη καρδιοτοξικότητας στον ανθρώπινο οργανισμό. Η μελέτη των Chi J et al, 2012, μελετά την επίδραση της κυκλοσπορίνης A, ενός ανοσοκατασταλτικού, σε ανθρώπινα καρδιομυοκύτταρα H9c2, οδηγώντας τα σε απόπτωση, μέσα από την ενεργοποίηση των μονοπατιών των MAP κινασών και p38 MAP κινασών. Η ομάδα έδειξε ότι η προσθήκη κυκλοσπορίνης A στην καλλιέργεια των καρδιομυοκυττάρων προκαλεί την απόπτωσή τους με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Σε αυτή τη διαδικασία εμπλέκονται η ενεργοποίηση της κασπάσης-3, η αποσύνθεση της Bcl-2 και η υπερρύθμιση μέσω Bax, εμπλέκοντας όλο τον αποπτωτικό μηχανισμό. Στη συνέχεια έδειξαν ότι τα δύο μονοπάτια των MAP κινασών, MAPK και p38 εμπλέκονται στην απόπτωση των καρδιομυοκυττάρων H9c2. Ο τρόπος με τον οποίο συμβαίνει αυτό είναι μέσα από την αποσύνθεση των ERK και την ενίσχυση του μονοπατιού p38, όπως φάνηκε από την αύξηση των επιπέδων της p38 στη μελετούμενη κυτταρική σειρά.

Παρόλο που ένα από τα σημαντικότερα σηματοδοτικά μονοπάτια του οργανισμού επηρεάζεται κατά την ανάπτυξη της καρδιοτοξικότητας, υπάρχουν και αντισταθμιστικοί μηχανισμοί, εξωγενούς προέλευσης. Η ομάδα των Guo R., et al, 2012 έδειξαν ότι στην κυτταρική σειρά H9c2 (καρδιομυοκύτταρα), η προσθήκη εξωγενούς υδρόθειου έχει την ικανότητα να μειώνει την έκταση της καρδιοτοξικότητας που προκαλείται από τη δοξορουβικίνη, αναστέλλοντας τη λειτουργία του μονοπατιού p38. Σύμφωνα με τις μετρήσεις τους, η προσθήκη δοξορουβικίνης στις καλλιέργειες προκάλεσε την αύξηση της έκφρασης της φωσφορυλιωμένης p38, δηλαδή της ενεργοποιημένης μορφής της κινάσης, δείχνοντας ότι η κυτταροτοξικότητα που προκαλείται από τη δοξορουβικίνη συνδέεται με την επαγωγή του μονοπατιού της p38. Στη συνέχεια, με την προσθήκη υδρόθειου στο ίδιο σύστημα, φάνηκε ότι η επίδραση της δοξορουβικίνης στις κυτταρικές σειρές δεν ήταν το ίδιο ισχυρή, ενώ με την προσθήκη μόνο υδρόθειου και χωρίς την προσθήκη της δοξορουβικίνης, το σύστημα δεν επηρεάστηκε καθόλου. Αυτό το εύρημα σημαίνει ότι το υδρόθειο επιδρά στη δοξορουβικίνη και στις δράσεις της, παρά στο μονοπάτι p38.

Σε δεύτερο στάδιο, η ομάδα θέλησε να μελετήσει κατά πόσο αυξάνονται τα επίπεδα οξειδωτικού στρες, με την προσθήκη εξωγενούς υδρόθειου στο σύστημα μελέτης. Το οξειδωτικό στρες έχειδειχθεί ότι παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην καρδιοτοξικότητα

που προκαλείται από τη δοξορουβικίνη (Wang XY et al, 2012). Με την προσθήκη εξωγενούς υδρόθειου στο σύστημα και στη συνέχεια, με την προσθήκη δοξορουβικίνης, η ομάδα μέτρησε τα επίπεδα των ελεύθερων ριζών και διαπίστωσαν ότι αυτά μειώθηκαν. Επιπλέον, χρησιμοποιώντας έναν αναστολέα της p38, η ομάδα έδειξε ότι τα επίπεδα των ROS μειώθηκαν σημαντικά, δείχνοντας ότι η p38 ευθύνεται να την υπερβολική παραγωγή ROS μέσα στο κύτταρο και συμβάλλει με αυτόν τον τρόπο στην ανάπτυξη καρδιοτοξικότητας.

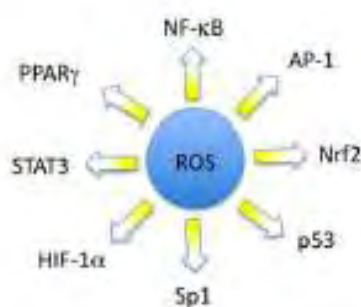
Η ίδια ομάδα, σε διαφορετική της δημοσίευση δείχνει τον τρόπο με τον οποίο επιτυγχάνεται μία προστατευτική δράση ενάντια στην καρδιοτοξικότητα, με την προσθήκη εξωγενούς υδρόθειου, σε καρδιακά κύτταρα H9c2. Οι Guo R et al, 2013, έδειξαν ότι η προσθήκη εξωγενούς υδρόθειου στη μελετούμενη κυτταρική σειρά είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων του φωσφορυλιωμένου NF-κB, που φωσφορυλιώνεται, άρα και ενεργοποιείται με μεγαλύτερο ρυθμό από τη δοξορουβικίνη. Επίσης, με τα ίδια πειράματα έδειξαν ότι η καταστολή του μονοπατιού p38/NF-κB από το υδρόθειο, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση παραγωγής προ-φλεγμονώδων κυττοκινών, όπως η IL-1β, IL-6 και TNF-α, με αποτέλεσμα να αναστέλεται η πρόοδος της κυτταροτοξικότητας στα καρδιακά κύτταρα.

Εκτενής έρευνα τις τελευταίες δεκαετίες, έχει αποκαλύψει τους μηχανισμούς με τους οποίους, το συνεχόμενο οξειδωτικό στρες μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια φλεγμονή, η οποία στην πορεία μπορεί να μεσολαβήσει για την ανάπτυξη άλλων παθογενειών, όπως η καρδιοτοξικότητα, σε ασθενείς κάτω από χημειοθεραπευτική αγωγή. Το οξειδωτικό στρες μπορεί να ενεργοποιήσει μία ποικιλία μεταγραφικών παραγόντων που συμπεριλαμβάνουν τους NF-κB, AP-1, p53, HIF-1^α, PPAR-γ, β-κατενίνη/Wnt και Nrf2. Η ενεργοποίηση αυτών των μεταγραφικών παραγόντων μπορεί να οδηγήσει στην έκφραση περισσότερων από 500 διαφορετικών γονιδίων, περιλαμβάνοντας, αναπτυξιακούς παράγοντες, φλεγμονώδεις κυττοκίνες, χημεικίνες, ρυθμιστικά μόρια του κυτταρικού κύκλου, και αντι-φλεγμονώδη μόρια.

Τα ερεθίσματα που μπορούν να εκκινήσουν μία φλεγμονώδη αντίδραση σε έναν ιστό είναι πολυάριθμα. Αυτά τα ερεθίσματα μπορεί να είναι μικροβιακές και ιικές λοιμώξεις, έκθεση σε αλλεργιογόνα, ακτινοβολία και τοξικά χημικά, όπως οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες ή παράγοντες που προέρχονται από το περιβάλλον εργασίας [Schetter AJ et al, 2009, Aggarwal BB, 2009]. Στη συνέχεια, κύτταρα που

εμπλέκονται στη φλεγμονώδη αντίδραση, παράγουν διαλυτούς παράγοντες, όπως μεταβολίτες του αραχιδονικού οξέος, κυτοκίνες και χημειοκίνες που επιστρατεύουν επιπλέον κύτταρα του ανοσιακού συστήματος στο σημείο της φλεγμονής και ενεργοποιούν την παραγωγή ενεργών ριζών [Reuter S et al, 2011].

Μετά τη λήψη του κατάλληλου σήματος, η εκκίνηση της καρκινογένεση που διαμεσολαβείται από τις ενεργές ρίζες μπορεί να γίνει άμεσα (οξειδωση, νίτρωση, αλογονοποίηση των πυρηνικών DNA, RNA και λιπιδίων) ή έμμεσα, μέσω μονοπατιών που ενεργοποιούνται από τις ROS. Με τη βοήθεια της μιτοχondριακής αναπνευστικής αλυσίδας, οι αερόβιοι οργανισμοί έχουν τη δυνατότητα να επιτυγχάνουν καλύτερα επίπεδα παραγωγής ενέργειας σε σχέση με τους αναερόβιους οργανισμούς. Παρόλα αυτά, ένα μειονέκτημα της αερόβιας αναπνοής είναι η συνεχής διαρροή ηλεκτρονίων σε μοριακό οξυγόνο κατά τη διάρκεια της μιτοχondριακής σύνθεσης του ATP. Στην πραγματικότητα, 1-5% του συνολικού οξυγόνου που καταναλώνεται από τον αερόβιο μεταβολισμό παράγει ανιόντα υπεροξειδίου, ένα παράδειγμα ενεργής ρίζας οξυγόνου. Για να προστατευτεί ο οργανισμός από αυτήν την ενεργή ρίζα, διαθέτει το ένζυμο δισμουτάση του υπεροξικού μαγγανικού, η οποία καταλύει τη μετατροπή του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε νερό [Karihtala P, Soini Y, 2007].



Εικόνα 20. Μεταγραφικοί παράγοντες που ενεργοποιούνται από την παραγωγή ROS [Reuter S. et al, 2010]

Το υπεροξείδιο του υδρογόνου είναι επίσης μία μορφή ελεύθερων ριζών και σχηματίζεται από τη μετατροπή του υπεροξικού ανιόντος ή περιστασιακά, μέσα στα περοξισώματα, από μοριακό οξυγόνο [Mates JM, Sanchez-Jimenez FM, 2000, Ray G, Husain SA, 2002, Valko M et al, 2004]. Παρόλο που δε θεωρείται ιδιαίτερα ενεργή

ρίζα, παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση. Το υπεροξειδίο του υδρογόνου έχει την ικανότητα, λόγω του μικρού του μεγέθους, να διαχέεται διαμέσου των μιτοχονδρίων και κατά μήκος των κυτταρικών μεμβρανών, προκαλώντας πολλές κυτταρικές κακώσεις και τραυματισμούς, μέσω της υδροξυλικής του ρίζας [Mates JM, Sanchez-Jimenez FM, 2000, , Ray G, Husain SA, 2002].

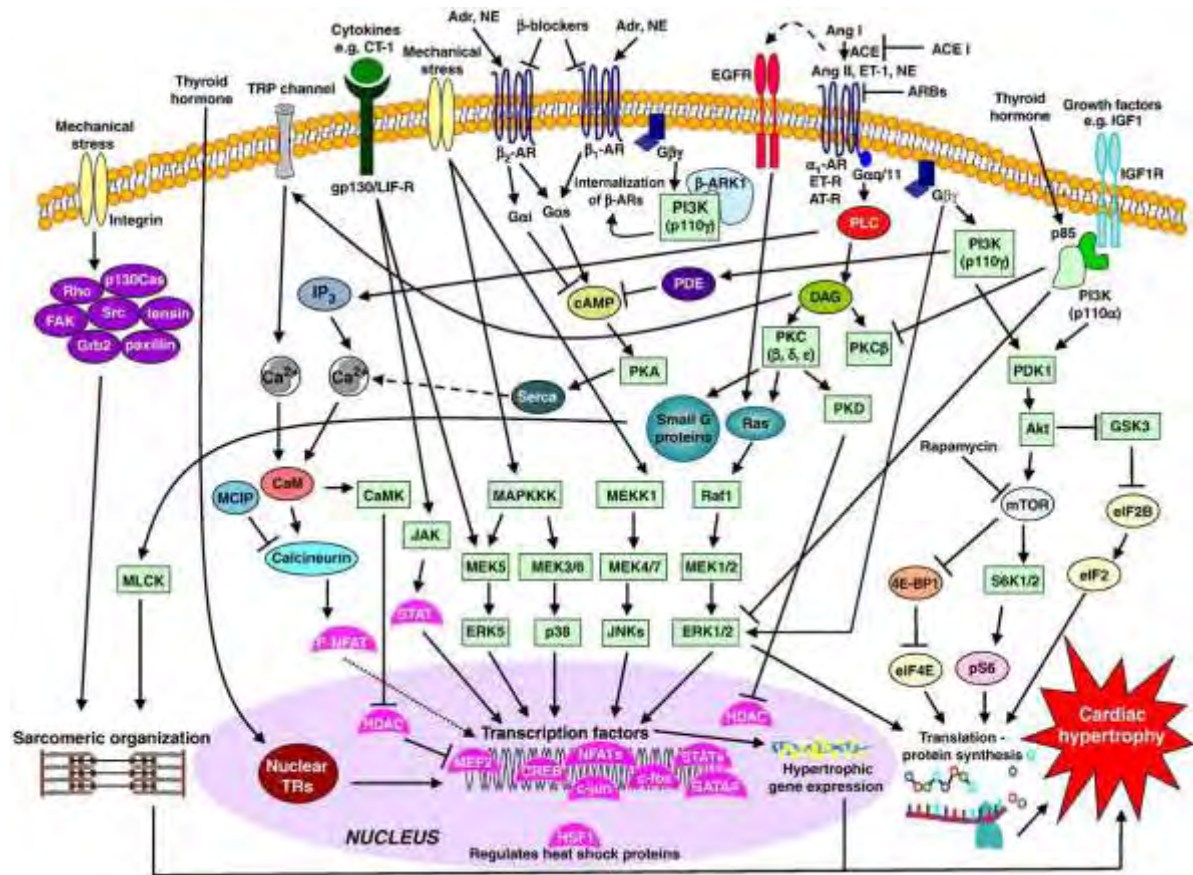
Η ρίζα του νιτρικού ιόντος είναι ακόμη μία ελεύθερη ρίζα που εμπλέκεται στην καρκινογένεση, παρόλη τη μικρή διάρκεια ζωής της [Nathan C, Xie QW, 1994]. Η ρίζα του νιτρικού μπορεί να παραχθεί σε δύο περιπτώσεις μέσα στον οργανισμό, από διαφορετικά ανάλογα, τα ένζυμα eNOS για τα επιθήλια, τα pNOS για τους νευρώνες και τα iNOS για τα ένζυμα που η λειτουργία τους δεν εξαρτάται από τη συγκέντρωση του ασβεστίου. Στις δύο πρώτες περιπτώσεις, η νιτρική ρίζα λειτουργεί ως αγγειοδιαστολέας και ως νευροδιαβιβαστής, οπότε και παράγεται σε μικρές ποσότητες από τον οργανισμό, επιτελώντας έναν ευεργετικό ρόλο [Moncada S, Higgs A., 1993, Lowenstein CJ, Padalko E., 2004]. Στην περίπτωση του iNOS όμως, η νιτρική ρίζα παράγεται στην περίπτωση της φλεγμονής σε μεγάλες ποσότητες. Η παραγωγή της προκαλείται από την παρουσία κυτταροκινών όπως η IFN- γ , ο TNF- α , η IL-1, και η παρουσία λιποσακχαριδίου (LPS). Η ενεργοποίηση του οργανισμού από ένα σήμα LPS επάγει τη μετατόπιση του μεταγραφικού παράγοντα NF- κ B από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα, όπου αντιδρά με τα στοιχεία κ B στην 5' αμετάφραστη περιοχή του γονιδίου *NOS2*, το οποίο παράγει το ένζυμο iNOS [Xie QW, Kashiwabara Y, Nathan C., 1994]. Τέλος, η αναποτελεσματική μιτοφαγία μπορεί να παράξει ελεύθερες ρίζες από τα τραυματισμένα μιτοχόνδρια, τα οποία μπορούν να διαταράξουν μέρος της σηματοδότησης προς το σχηματισμό όγκων [Zhang Y, 2007, Mathew R et al, 2009].

Το οξειδωτικό στρες συνεχίζει να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο, ακόμη και με τη χρήση της χημειοθεραπείας, οδηγώντας σε περαιτέρω κυτταρικές βλάβες και στη συνέχεια σε καρδιοτοξικότητα. Μία θεωρία που βασίζεται στη δράση της δοξορουβικίνης και εξετάζει τον τρόπο με τον οποίο προκαλεί καρδιοτοξικότητα αναφέρει ότι η τοξικότητα αυτή βασίζεται στην αύξηση των επιπέδων των ελεύθερων ριζών, μέσω του σιδήρου. Η θεωρία αυτή ονομάζεται “Υπόθεση των ROS και του σιδήρου» [Berthiaume JM, Wallace KB, 2007]. Σύμφωνα με αυτήν την υπόθεση, υπό την παρουσία σιδήρου, η δοξορουβικίνη έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μίας ρίζας σεμικινόνης, η οποία μπορεί να αντιστραφεί στο μητρικό μόριο,

χρησιμοποιώντας το μοριακό οξυγόνο ως δέκτη ηλεκτρονίων. Αυτός ο κύκλος οδηγεί στη δημιουργία του υπεροξειδίου, το οποίο μετατρέπεται σε υπεροξειδίο του υδρογόνου, όπως αναφέρθηκε και σε προηγούμενη παράγραφο, μέσα από την αντίδραση Fenton. Επιπλέον, η δοξορουβικίνη μπορεί να αλληλεπιδράσει απευθείας με το σίδηρο για να δημιουργήσει ένα σύμπλοκο δοξορουβικίνης-σιδήρου που έχει ως αποτέλεσμα την ανακύκλωση του σιδήρου μεταξύ των δύο μοριακών μορφών του Fe(II) και Fe(III) και την παραγωγή ελεύθερων ριζών σε μεγάλες ποσότητες (Xu X et al, 2005).

Εκτός από τη δοξορουβικίνη όμως, υπάρχουν και άλλοι καρδιοτοξικοί παράγοντες, χημειοθεραπευτικοί και μη, οι οποίοι συμβάλλουν στη δημιουργία καρδιοτοξικότητας στους ασθενείς και οι οποίοι έχουν κάποιους κοινούς μοριακούς μηχανισμούς δράσης, με αποτέλεσμα την ανάπτυξη ενός αριθμού παθολογικών καταστάσεων και συμπτωμάτων.

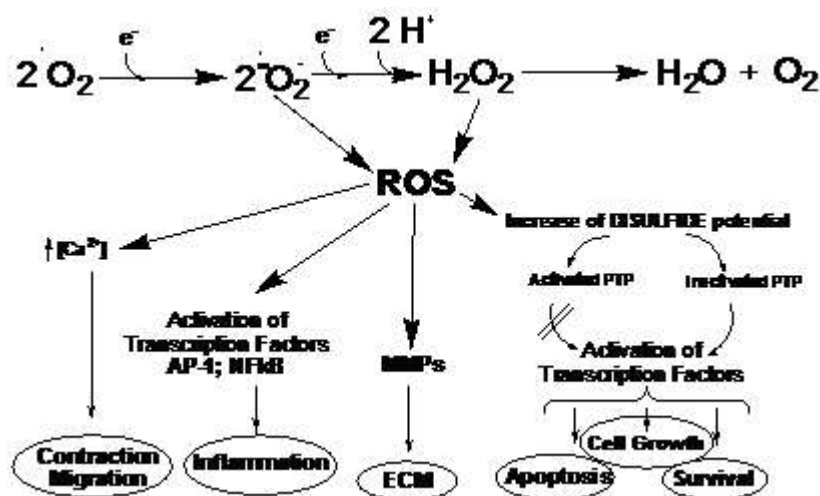
Μία από τις επιπτώσεις της καρδιοτοξικότητας είναι η κυτταρική υπερτροφία. Η κυτταρική υπερτροφία χαρακτηρίζεται από αύξηση της κυτταρικής μάζας και όγκου, ενισχυμένη σύνθεση πρωτεϊνών και συγκέντρωση όλων των κυτταρικών συστατικών γύρω από το σαρκομερίδιο, το οποίο γίνεται το κέντρο της οργάνωσης του κυττάρου [Frey N et al., 2004, Mouli S. et al, 2014]. Σε μοριακό επίπεδο υπάρχει επαγωγή των καρδιακών γονιδίων που σχετίζονται με την υπερτροφία, όπως τα MLC-2v, α -MHC και ANP [Karagiannis T.C. et al, 2010]. Τα σηματοδοτικά μονοπάτια της υπερτροφίας συμπεριλαμβάνουν της συμμετοχή τυροσινικών κινασών (Src και Focal Adhesion Kinase), PKC, MAPKs, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενη παράγραφο, την καλσινευρίνη, τα PI3K/Akt και NF- κ B για την ενεργοποίηση και την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με την υπερτροφία. Οι ελεύθερες ρίζες εμπλέκονται εμφανώς σε αυτές τις διεργασίες και έχουν τη δυνατότητα να τροποποιούν τις παραπάνω σηματοδοτικές διεργασίες άμεσα [Sabri A. et al, 2003]. Η δράση του οξειδωτικού στρες στην καρδιακή υπερτροφία δείχθηκε μέσα από πειράματα σε διαγονιδιακά ποντίκια όπου η υπερτροφία που διαμεσολαμβάνεται από τη δοξορουβικίνη μειώθηκε στα πειραματόζωα που διέθεταν υψηλά επίπεδα μεταλλοθειονίνης, μίας πιθανής αντιοξειδωτικής ουσίας [Sun X et al, 2001].



Εικόνα 21. Τα σηματοδοτικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην καρδιακή υπερτροφία [Bernardo et al, 2010]

Εκτός από την κυτταρική υπερτροφία, το οξειδωτικό στρες συμβάλλει και στη μεταβολή του εξωκυττάριου περιβάλλοντος, μέσω της αναδιοργάνωσης της εξωκυττάριας μήτρας. Το μικροπεριβάλλον ενός κυττάρου είναι κρίσιμο για τη σωστή λειτουργία του και το ίδιο ισχύει και για τα καρδιομυοκύτταρα. Το μικροπεριβάλλον της εξωκυττάριας μήτρας παρέχει την πλατφόρμα που χρειάζονται τα καρδιομυοκύτταρα για να προσκολληθούν, να ευθυγραμμιστούν και να προσανατολιστούν, εγκαθιστώντας αποτελεσματική κυτταρική συστολή, κανονική μετάδοση σημάτων δύναμης, αλλά και μετάδοσης ηλεκτρικών σημάτων [Sprreuwel A.W., 2014]. Μία αλλαγή στη δομή ή τη σύσταση της εξωκυττάριας μήτρας μπορεί να μεταμορφώσει μία υγιή και λειτουργική καρδιά σε μία παθολογική οντότητα [McCain M.L., 2014]. Οι μεταλλοπρωτεϊνάσες της μήτρας, MMPs, είναι ένζυμα που έχουν την ευθύνη για την αποδόμηση της εξωκυττάριας μήτρας όταν αυτό είναι απαραίτητο. Έχει δειχθεί από προηγούμενες μελέτες ότι οι ελεύθερες ρίζες ενεργοποιούν τις μεταλλοπρωτεϊνάσες και οδήγησαν σε αποδόμηση της μήτρας μέσω

της ενεργοποίησης των πρωτεϊνών AP-1 και NF-κB οδηγώντας σε απώλεια λειτουργίας των καρδιακών λειτουργιών [Mann D.L. and Spinale F.G., 1998].



Εικόνα 22. Λειτουργίες των ROS σε κυτταρικό επίπεδο (Waldeck W et al., 2009)

Μελέτες που έχουν γίνει σε ζωικά μοντέλα σε ποντίκια και επίμυες έδειξαν ότι οι MMPs και συγκεκριμένα οι MMP-2 και MMP-9 μεσολάβησαν στην επαγόμενη από δοξορουβικίνη καρδιοτοξικότητα [Ivanova M. Et al, 2012]. Η δοξορουβικίνη αύξησε τις ενεργότητες των MMP-2 και MMP-9 μέσα από μηχανισμούς που εμπλέκουν την ενεργοποίηση του μονοπατιού p38 MAPK και της οξιδάσης του NADPH αντίστοιχα [Spallarossa P. Et al, 2006]. Επιπλέον, η Nox2 NADPH οξιδάση βρέθηκε ότι είναι η κύρια πηγή ROS παραγόμενων από τη δοξορουβικίνη. Η αναδιαμόρφωση του ιστού της καρδιάς επαγόμενη από δοξορουβικίνη είχε μικρότερη έκταση σε ποντίκια που δεν είχαν τη Nox2 (Nox2^{-/-}), σε σύγκριση με τα φυσιολογικά ζώα της ομάδας ελέγχου [Zhao Y. Et al, 2010]. Επιπλέον, το οξείδιο του αζώτου επαγόμενο από τη δοξορουβικίνη *in vitro* και *in vivo* [Mukhopadhyay P. Et al, 2009], όπου παρουσία μοριακού οξυγόνου σχημάτισε περοξονιτρικό (ONOO⁻) οδήγησε σε ενεργοποίηση των πρόδρομων μεταλλοπρωτεϊνών και στην αναδιάταξη της εξωκυττάριας μήτρας.

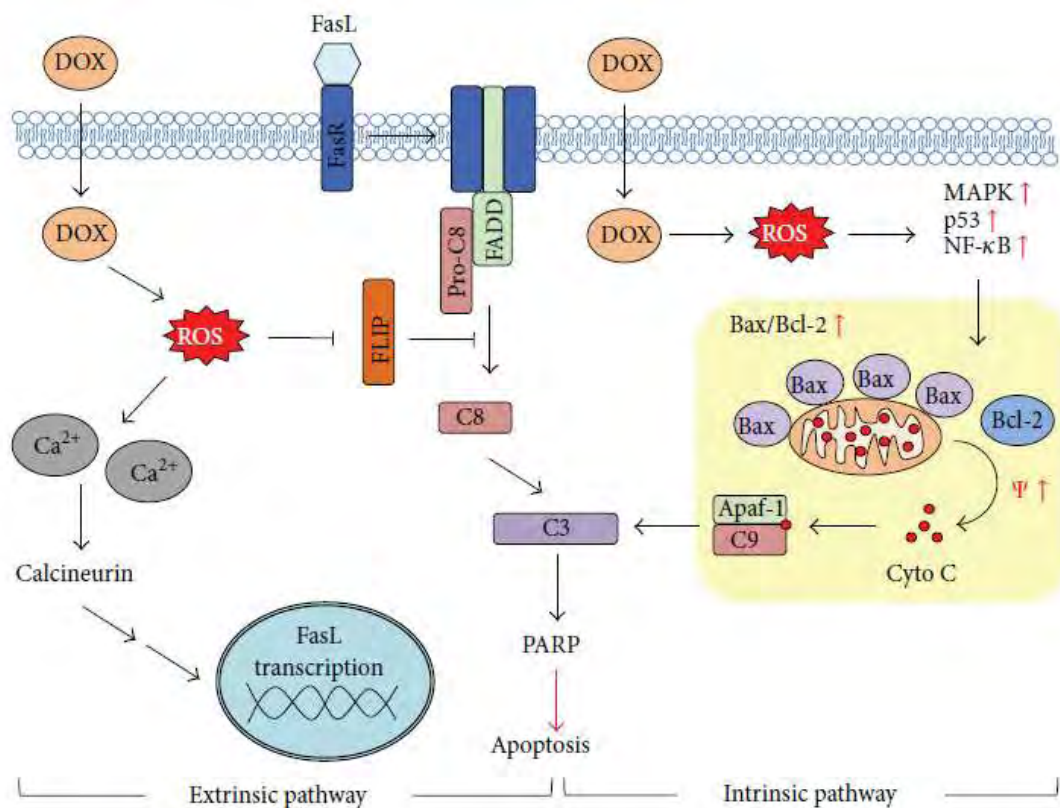
Στο επίπεδο της λειτουργίας των καρδιομυοκυττάρων, το οξειδωτικό στρες μπορεί να δημιουργήσει δυσλειτουργίες στη συστολή των κυττάρων. Τα καρδιομυοκύτταρα είναι μυογενητικά, δηλαδή διαθέτουν ένα συγκεκριμένο διάστημα συστολής και χαλάρωσης από μόνα τους. Για να μπορέσει να λειτουργήσει φυσιολογικά ολόκληρη η καρδιά και για να αποσταλλεί το αίμα σε όλο το κορμί με σωστό τρόπο, απαιτείται να υπάρχει αυστηρός έλεγχος και συγχρονισμός. Κάθε καρδιομυοκύτταρο αποτελείται από σαρκομερίδια και τα σαρκομερίδια στηρίζονται στη δράση ακτίνης-

μυοσίνης για τη σωστή συστολή τους. Ο τρόπος με τον οποίο συμβαίνει η μυική συστολή είναι με την πρόσδεση ασβεστίου για την απελευθέρωση του σήματος και με τη χρήση ATP. Μόλις τα ιόντα ασβεστίου απελευθερωθούν στο κυτταρόπλασμα, συνδέονται στην τροπονίνη, η οποία εκκινεί τη διαδικασία συστολής, μέσω του συστήματος ακτίνης-μυοσίνης. Η δοξορουβικίνη μπορεί να επηρεάσει τη μεταγραφή και την έκφραση εξειδικευμένων καρδιακών πρωτεϊνών [Takemura G. And Fujiwara H., 2007]. Μία από αυτές τις πρωτεΐνες είναι ο μεταγραφικός παράγοντας GATA4, ο οποίος εκφράζεται στα καρδιομυοκύτταρα και ελέγχει την έκφραση εξειδικευμένων καρδιακών γονιδίων, συμπεριλαμβανομένης και της πρωτεΐνης CARP, για την απόκριση στην αδριαμυκίνη (δοξορουβικίνη). Η δράση της δοξορουβικίνης έγκειται στη μείωση της συγγένειας με την οποία προσδέεται ο GATA4 στους υποκινητές γονιδίων, με αποτέλεσμα να υπάρχει μείωση των ινιδίων και αποδιάταξη της δομής του σαρκομερούς, άρα και μείωση της συστολικής λειτουργίας [Kim Y. Et al, 2003, Aries A. et al, 2004].

Η δοξορουβικίνη διαταράσσει επιπλέον και την ομοιόσταση του ασβεστίου μέσα στο κύτταρο [Takahashi S.S. et al, 1998], με τρόπο που βλάπτει τη δομή της μεμβράνης των μιτοχονδρίων [Mylonas C. and Kouretas D., 1999], μαζί με τις αντλίες ασβεστίου [Schimmel K.J.M. et al, 2004]. Επιπλέον, μεταβάλλεται και η έκφραση γονιδίων των μιτοχονδρίων, όπως τα γονίδια RYR2 και SERCA2 [Arai M et al, 1998, Kaplan P. Et al, 2003], με αποτέλεσμα το κύτταρο να μην έχει τη δυνατότητα να διαχειριστεί και να απελευθερώσει σωστά, τις ποσότητες ασβεστίου που του είναι απαραίτητες, οδηγώντας σε συνεχόμενη χαλάρωση ή συστολή των καρδιομυοκυττάρων [Angsutatararux P. et al, 2015].

Είναι πολύ σημαντικό σε ένα παθολογικό ιστό να υπάρχει μία διαδικασία προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Σε αυτή τη διαδικασία συμμετέχουν πολλά γονίδια ή οικογένειες γονιδίων, αλλά και σηματοδοτικοί παράγοντες όπως ο FasL και ο TNF- α , οι οποίοι προσδέονται σε υποδοχείς απόπτωσης όπως οι FasR, APO-1, TNFR για να οδηγηθεί το κύτταρο στην απόπτωση μέσω της ενεργοποίησης της δράσης των κασπασών [Lavrik I.N and Krammer PH, 2012]. Τα μονοπάτια που ενεργοποιούνται σε αυτήν την περίπτωση αποτελούν τις διαφορετικές όψεις του ίδιου νομίσματος, όπου στη μία περίπτωση, το κύτταρο οδηγείται σε απόπτωση με την ενεργοποίηση των κασπασών ή σε επιβίωση, με την ενεργοποίηση του NF- κ B [an Herreweghe et al, 2010]. Η όλη διαδικασία της απόπτωσης εξαρτάται από το ηλεκτρικό δυναμικό της μιτοχονδριακής μεμβράνης. Ανάλογα με τα δυναμικά που

περνούν από τη μιτοχονδριακή μεμβράνη, μπορεί να ενεργοποιηθούν οι αποπτωτικές πρωτεΐνες, οι οποίες απελευθερώνουν το κυτόχρωμα C και στη συνέχεια το κύτταρο οδηγείται σε απόπτωση ή οι αντιαποπτωτικές πρωτεΐνες των ίδιων οικογενειών, ώστε το κύτταρο να επιβιώσει. Ο τρόπος με τον οποίο μπορεί ένας οργανισμός να οδηγηθεί στην απώλεια της λειτουργίας της καρδιάς και στη συνέχεια στη συγκοπή είναι μέσω της δραματικής μείωσης του αριθμού των λειτουργικών ινιδίων [Sawyer D.B. et al, 2010]. Η δοξορουβικίνη επηρεάζει τη λειτουργία της καρδιάς, προκαλώντας μία μεγάλης κλίμακας αποπτωτική διαδικασία στην καρδιά, με διάφορους τρόπους Ένας από αυτούς είναι η μεταβολή της δράσης της καρδιολιπίνης, της πρόκλησης βλάβης στη μιτοχονδριακή μεμβράνη και στο μιτοχονδριακό DNA [Suematsu N. Et al, 2003].



Εικόνα 23. Οι μοριακοί μηχανισμοί της απόπτωσης του καρδιομυοκυττάρου, όπως διαμεσολαβούνται από τη δοξορουβικίνη και το οξειδωτικό στρες. Στην εικόνα φαίνονται οι κασπάσες που συμμετέχουν στη διαδικασία, το δυναμικό της μιτοχονδριακής μεμβράνης, η απελευθέρωση ασβεστίου και τα σηματοδοτικά μονοπάτια που μεταφέρουν αρχικά το σήμα. [Angsutataraux P. et al, 2015].

Τέλος, ένα άλλο είδος προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου που μπορεί να επιλέξει το κύτταρο για να αποπέσει και εμπλέκεται στην πρόκληση καρδιοτοξικότητας μέσω του οξειδωτικού στρες είναι η αυτοφαγία. Ο ρόλος της

αυτοφαγίας ως κυτταρική διαδικασία μπορεί να διαφέρει, ανάλογα με τη μοίρα του κυττάρου. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η αυτοφαγία ενισχύει τις κυτταρικές λειτουργίες και τη γενικότερη αποτελεσματικότητα του οργανισμού στο να απομακρύνει κατεστραμμένες πρωτεΐνες και οργανίδια, διατηρώντας παράλληλα την κυτταρική ακεραιότητα και αποφεύγοντας την απόπτωση. Κάτω από παθολογικές συνθήκες, όπως στην περίπτωση της καρδιοτοξικότητας, η αυτοφαγία παρέχει στο κύτταρο μόνο δύο επιλογές, αυτή της επιβίωσης ή του θανάτου. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν δείξει ότι η χορήγηση δοξορουβικίνη είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκφρασης δεικτών αυτοφαγοσωμάτων [Lu L. Et al, 2009, Dimitrakis P. Et al, 2012, Kawaguchi T. et al, 2012, Kobayashi S. et al, 2010, Smuder A.J. et al, 2013, Zhang Y. et al, 2014]. Παρόλα αυτά, ο ακριβής ρόλος της αυτοφαγίας στην καρδιοτοξικότητα από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες παραμένει στο επίπεδο έρευνας. Υπάρχουν αρκετές ερευνητικές ομάδες που συμφωνούν ότι η αναστολή της αυτοφαγίας είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων καρδιοτοξικότητας [Lu L. Et al, 2009, Kobayashi S. et al, 2010, Zhang Y. et al, 2014, Xu X. Et al, 2012], με παράλληλη μείωση του δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης και την παραγωγή ROS [Zhang Y. et al, 2014]. Στον αντίποδα, οι ομάδες των Kawaguchi et al και Sishi et al παρατήρησαν την προστατευτική λειτουργία της αυτοφαγίας ως προς την καρδιοτοξικότητα που δημιουργείται [Kawaguchi T. et al, 2012, Sishi BJN et al, 2013], πιθανότερα μέσα από τη μείωση των μιτοχονδριακών επιπέδων των ROS [Sishi BJN et al, 2013].

Τα τελευταία 10 χρόνια έχει ξεκινήσει η έρευνα στον τομέα των μικρών μορίων RNA που με τη δράση τους προκαλούν αναστολή και ρύθμιση πολλών κυτταρικών διεργασιών. Αυτά τα μικρά μόρια RNA ονομάζονται miRNAs και υπάρχουν κάποιες μελέτες σχετικά με τη συμβολή τους στη δημιουργία καρδιοτοξικότητας.

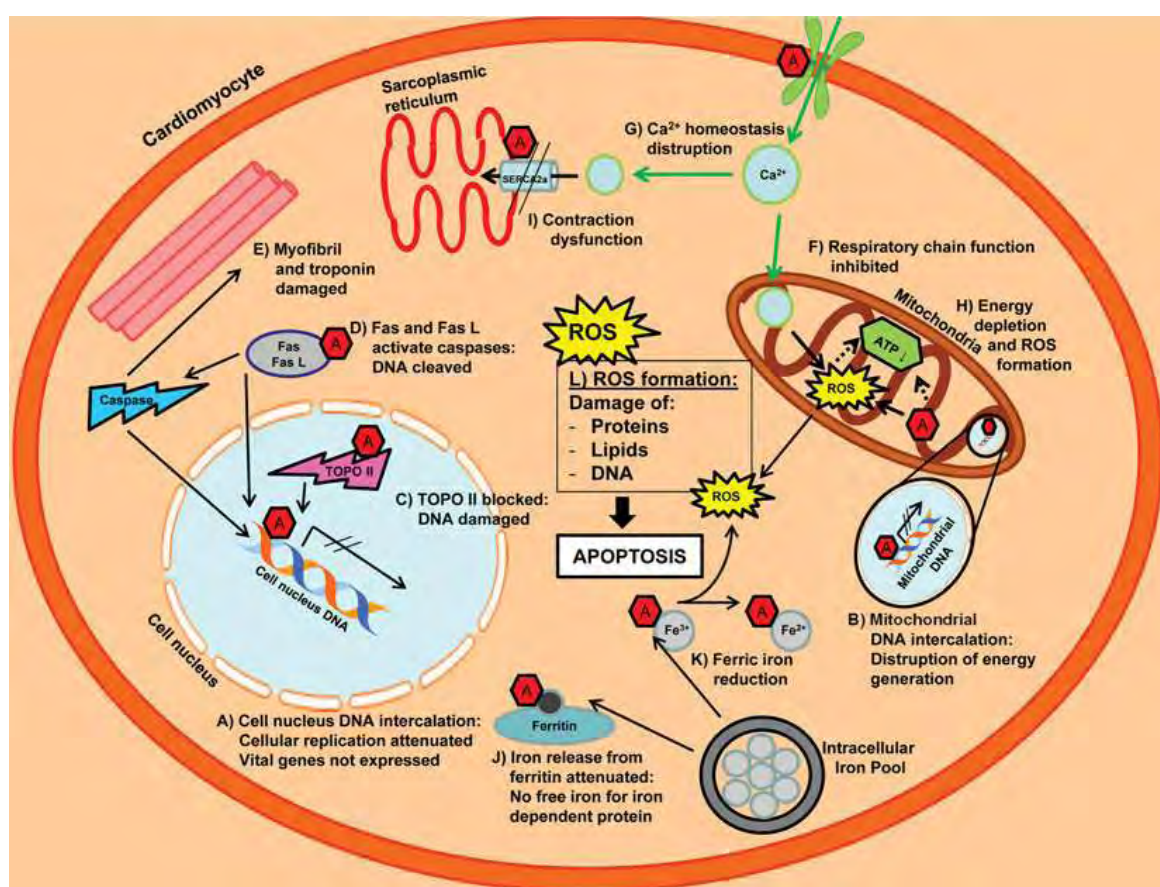
Συγκεκριμένα, η ομάδα των Yin Z et al, 2016, μελέτησαν τη συμβολή του μορίου miR-3320a στην ανάπτυξη κυτταροτοξικότητας που διαμεσολαβείται από τη δοξορουβικίνη. Ο ρόλος αυτού του μορίου του RNA επικεντρώνεται στην αγγειακή ομοίωση. Σύμφωνα με αυτή, τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι ινοβλάστες ενσωματώνονται στο ενδοθηλιακό κυτταρικό τοίχωμα, μεταβιβάζουν σήματα και παραγουν βιοδραστικά μόρια για τη διατήρηση της σωστής αιμάτωσης των ιστών [Flood EC and Hajjar KA, 2011]. Για τη διατήρηση αυτής της

ομοιόστασης απαιτούνται μόρια όπως το οξείδιο του αζώτου και ο αυξητικός παράγοντας VEGF, όπως και τα σηματοδοτικά μονοπάτια κάτωθεν αυτών [Liu S et al, 2012]. Τα miRNAs που έχει βρεθεί ότι εμπλέκονται στην αναστολή αυτής της διαδικασίας είναι τα miR-523-3p, miR-216b, miR-34c και miR-146a [Wang JX et al, 2015]. Η ερευνητική ομάδα έδειξε επίσης ότι τα επίπεδα του κυκλοφορούντος miR-320a μειώθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δοξορουβικίνη και ίσως εμπλέκεται στη ρύθμιση της ομοιόστασης μέσω του VEGF-A.

Πειραματικά, η ομάδα χρησιμοποίησε δύο κυτταρικές σειρές, HUVEC και H9c2 καρδιομυοκυττάρων, στα οποία έδειξαν ότι στα πρώτα, μετά την προσθήκη δοξορουβικίνης, υπήρχε σημαντική έκφραση του miR-320a σε σχέση με τη δεύτερη κυτταρική σειρά, στην οποία αυξήθηκε η έκφραση του συγκεκριμένου miR επίσης. Στη συνέχεια, θέλησαν να μελετήσουν πώς η έκφραση του μελετούμενου miRNA επηρεάζει τις καρδιακές βλάβες που προκαλούνται από τη χορήγηση δοξορουβικίνης. Γι' αυτό το σκοπό χρησιμοποιήθηκαν ποντίκια στα οποία επάχθηκε η έκφραση του miR-320a και παρατηρήθηκαν οι ιστικές βλάβες από τη δράση της δοξορουβικίνης και στη συνέχεια τους χορηγήθηκε ο αναστολέας του miR-320a. Στις μετέπειτα εικόνες, παρατηρήθηκε ότι η δράση του miRNA σε συνδυασμό με τη δοξορουβικίνη είχε μειωθεί κατά πολύ, αλλά και οι βλάβες που είχαν προκληθεί από αυτή τους τη δράση είχαν μειωθεί, με το ιστό να δείχνει σημάδια ανάκαμψης. Αυτή η αναστολή της καρδιοτοξικότητας δεν παρατηρήθηκε μόνο στον καρδιακό ιστό, αλλά και στα κύτταρα του ενδοθηλίου, όπου μετά την αναστολή του miR-320a, η φυσιολογική λειτουργία τους επανήλθε.

Ένας από τους στόχους του miR-320a είναι και ο παράγοντας VEGF-A, ο οποίος παίζει σημαντικό ρόλο στην αγγειογένεση. Η ομάδα έδειξε ότι όταν το ανασταλτικό RNA στοχεύει το mRNA του VEGF-A, τότε μειώνεται ο αριθμός των μεταγράφων του, αλλά και ο ρυθμός της έκφρασης της πρωτεΐνης. Άμεση συνέπεια αυτής της δράσης είναι η μείωση της αγγειογένεσης, ιδιαίτερα σε σημεία που έχει δράσει η δοξορουβικίνη, όπου οι βλάβες που προκαλούνται από τις τοξικές της δράσεις αργούν πολύ να επουλωθούν. Τέλος, όταν επανήλθε η έκφραση του VEGF-A σε φυσιολογικά επίπεδα, η δράση του miR-320a εξαλείφθηκε και η καρδιοτοξική δράση της δοξορουβικίνης μειώθηκε, στα ποντίκια που χρησιμοποιήθηκαν.

Στην άλλη όχθη της έρευνας των miRNAs βρίσκεται η περίπτωση της εύρεσης διαγνωστικών ή προγνωστικών δεικτών με τη χρήση αυτών των μορίων. Οι εφαρμογές τους θα μπορούσαν να επικεντρώνονται στην αξιολόγηση του βαθμού της καρδιοτοξικότητας που αναπτύσσει ένας ασθενής που λαμβάνει χημειοθεραπευτική αγωγή ή στην ταυτοποίηση του κινδύνου που διατρέχει ένας ασθενής να παρουσιάσει ιστικές βλάβες από τη χημειοθεραπευτική καρδιοτοξικότητα που αναπτύσσει. Ακόμη, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως παράγοντες που δείχνουν την ανάπτυξη αντίστασης στη θεραπεία που μπορεί να αναπτύξει ένας ασθενής, ώστε να χρειαστεί να του χορηγηθεί η κατάλληλη αγωγή.



Εικόνα 24. Μερικές επιδράσεις των μηχανισμών δράσης των ανθρακυκλινών σε κυτταρικές διεργασίες των καρδιομυοκυττάρων [Sandhu H. Et al, 2014]

Η έγκαιρη ταυτοποίηση της χημειοθεραπευτικής καρδιοτοξικότητας είναι κρίσιμη για τους ασθενείς, καθώς μπορεί να ελαχιστοποιήσει τις παρενέργειες της χημειοθεραπείας και να δώσει παράλληλα στους καρδιολόγους και τους ογκολόγους μία ιδανική επιλογή για τη χρήση εξατομικευμένων αντινεοπλασματικών θεραπευτικών στρατηγικών ή παρεμβάσεων [Wouters, K. A. et al, 2005]. Μέχρι στιγμής, η βλάβη του μυοκαρδίου ελέγχεται κλινικά με τεχνικές καρδιακής

απεικόνισης που είναι χρονοβόρες και έχουν μεγάλο κόστος. Επίσης, αυτές οι τεχνικές χρησιμοποιούν αμφιλεγόμενους βιοδείκτες στη διάγνωση και στην μετέπειτα παρακολούθηση των ασθενών, που δε δίνουν πάντα αξιόπιστα αποτελέσματα [Pai, V. B. and Nahata, M. C., 2000, Gharib, M. I. and Burnett, A. K., 2002, Lipshultz, S. E. and Colman, S. D., 1993].

Τα μικρά μη κωδικεύοντα μόρια RNA, που ονομάζονται miRNAs, έχουν σημαντική θέση στη ρύθμιση του mRNA των πρωτεϊνών, επηρεάζοντας τα επίπεδα της πρωτεΐνης στο κύτταρο μέσα από την αποδόμηση ενός μορίου mRNA ή μέσω της καθυστέρησης της μετάφρασής τους [Bartel, D. P., 2004]. Αυτού του είδους η ρύθμιση μπορεί να είναι αρκετά πολύπλοκη καθώς ένα μόριο ή είδος miRNA μπορεί να έχει ως στόχο πολλά διαφορετικά mRNAs και όσο περισσότερο πολύπλοκος είναι ένας οργανισμός, τόσο περισσότερα είδη miRNAs διαθέτει [Etheridge, A. et al, 2011].

Ως βιοδείκτες, τα miRNAs θα πρέπει να εκπληρώνουν κάποιες προϋποθέσεις, όπως η ειδικότητα, η ευαισθησία, η ικανότητα πρόγνωσης, η εκπομπή δυνατού σήματος κατά την εξέταση, η ευκολία ερμηνείας της δράσης του και η απουσία επεμβατικότητας [Vasan, R. S., 2006], τις οποίες πληρούν τα εκκρινόμενα miRNAs του ανθρώπινου οργανισμού. Τα miRNAs μπορούν να βρεθούν στον ορό του αίματος, στο αίμα και τα σωματικά υγρά [Mitchell, P. S. et al, 2008], στα ούρα [Dimov, I. Et al, 2009], στο σπείρο [Michael, A. et al, 2010], στο αμνιακό και το πλευρικό υγρό [Gilad, S. et al, 2006], οπότε μπορούν να χαρακτηριστούν και ως μη επεμβατικά. Τα miRNAs έχουν σταθερή μορφή στα σωματικά υγρά και είναι συγκεκριμένα για κάθε είδος ιστού. Για τον καρδιακό ιστό υπάρχουν συγκεκριμένα είδη. Στον φυσιολογικό καρδιακό μυ εκφράζονται τα miR-208a και miR-499 [van R. E. Et al, 2007, Adachi, T et al, 2010], ενώ στον τραυματισμένο καρδιακό μυ εκφράζονται τα miR-I και miR-133 [van, R. E. Et al, 2009, Chen, J. F. Et al, 2009], των οποίων οι συγκεντρώσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί παράγοντες. Τα μυοκύτταρα της στεφανιαίας αρτηρίας στην περιοχή των κόλπων εκφράζουν τα miR-1, let-7, miR-23, miR-133, miR-125a, miR-125b, miR-145 και miR-143 [Liu, N. Et al, 2007], ενώ τα ενδοθηλιακά κύτταρα των κόλπων εκφράζουν το miR-126 [Schmidt, M. Et al, 2007, Nicoli, S. et al, 2010].

Αντίστοιχα, σε καταστάσεις καρδιακής ασθένειας παράγονται διαφορετικά είδη miRNAs. Για τις κατηγορίες συμπτωμάτων που εμφανίζονται κατά την ανάπτυξη καρδιοτοξικότητας από ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπευτικές αγωγές, όπως αρρυθμίες, ίνωση, υπετροφία και γενικευμένη δυσλειτουργία υπάρχει ένα εύρος εκφραζόμενων μορίων. Οι αρρυθμίες παράγουν διαφοροποιημένη έκφραση των miR-1 και miR-133 [Luo, X. Et al, 2008, Callis, T. E. Et al, 2009], ενώ η ίνωση παράγει αλλαγμένη έκφραση miR-21 και miR-29 [Thum, T. Et al, 2008, van Rooij, E. Et al, 2008]. Σε περιπτώσεις καρδιακής υπετροφίας παράγονται αυξημένες ποσότητες των miR-208, miR-214, miR-320 και miR-351, ενώ σε άλλες παθολογικές καταστάσεις, τα ίδια μόρια εμφανίζουν μειωμένη έκφραση. Κατά τη γενικευμένη καρδιακή δυσλειτουργία παράγονται με διαφοροποιημένη έκφραση τα miR-21, miR-27b, miR-29, miR-126 και miR-195 [Thum, T. Et al, 2008, van Rooij, E. Et al, 2006, Perbellini, R. Et al, 2010, Wang, J. et al, 2012]. Τέλος, κατά τη διαδικασία της καρδιακής απόπτωσης δεν παράγονται μοναδιαία miRNAs, αλλά ολόκληρα σύμπλοκα των μορίων αυτών, υποδεικνύοντας τη σύνδεσή τους με κυτταρικές διεργασίες, όπως αυτές της επιβίωσης και του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Μία από τις οικογένειες μορίων που παράγονται είναι η οικογένεια του miR-15, η οποία εμπλέκεται στην επιβίωση των καρδιομυοκυττάρων μέσω της ρύθμισης της έκφρασης των πρόδρομων πρωτεϊνών επιβίωσης Arl2 και Bcl2 [Nishi, H. Et al, 2010, Xia, L., et al, 2008]. Πειράματα που έχουν γίνει σε χοίρους και ποντίκια, όπου προκλήθηκε τραυματισμός του καρδιακού μυ, παρατηρήθηκε ότι εμφάνιζαν αυξημένη έκφραση της οικογένειας miR-15 [Hullinger, T. G. Et al, 2012].

Επιπλέον μελέτες για την καρδιοτοξικότητα που προκαλείται από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες έχουν φέρει στην επιφάνεια την έκφραση ενός μεγάλου αριθμού εκφραζόμενων μορίων. Οι Horie et al [Horie, T. Et al, 2010] έδειξαν ότι σε νεογνικά καρδιομυοκύτταρα ποντικών που έχει χορηγηθεί δοξορουβικίνη υπάρχει υπερέκφραση του miR-146a, το οποίο αναστέλλει τη δράση του γονιδίου ErbB4 και επάγει τον κυτταρικό θάνατο, συνεπώς εμπλέκεται στα σηματοδοτικά μονοπάτια του οξειδωτικού στρες.

Οι Vacchi-Suzzi et al, [Vacchi-Suzzi, C. et al, 2012] μελέτησαν την έκφραση των μορίων αυτών σε καρδιακό ιστό ποντικών που χορηγήθηκε δοξορουβικίνη. Τα miR που υπερεκφράστηκαν ήταν τα miR-208b, miR-216b, miR-215, miR-34c και miR-367 με δοσοεξαρτώμενο τρόπο και τα miR-216b και 367 συσχετίστηκαν με τη

μεταβολή της καρδιακής βλάβης, με δυνατότητα να χρησιμοποιηθούν ως βιοδείκτες για το συγκεκριμένο σύμπτωμα [Vacchi-Suzzi, C. Et al, 2012].

Παράγοντες που σχετίζονται με την καρδιοτοξικότητα και το οξειδωτικό στρες

Μέχρι στιγμής, η καρδιοτοξικότητα έχει συσχετιστεί κυρίως με τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Η φαρμακευτική ουσία που συγκεντρώνει τις περισσότερες ενδείξεις για την καρδιοτοξική της δράση και την άμεση εμπλοκή της στο οξειδωτικό στρες είναι η δοξορουβικίνη. Αυτή η ουσία έχει ένα μεγάλο εύρος δράσεων σε αιματολογικούς και συμπαγείς καρκίνους και χρησιμοποιείται ευρέως για θεραπευτικούς σκοπούς, αλλά και ως πρώτη επιλογή σε πειραματικές έρευνες.

Παρόλα αυτά, οι χημειοθεραπευτικές ουσίες δεν είναι οι μόνες που προκαλούν καρδιοτοξικότητα. Η παθογένεια αυτή και τα συμπτώματά της μπορεί να οδηγήσουν σε απόσυρση ενός φαρμάκου και την παύση μίας κλινικής δοκιμής οποιασδήποτε φάσης, εξαιτίας της επίδρασης της ουσίας στην καρδιά των ασθενών. Από τα φαρμακευτικά σκευάσματα που έχουν αποσυρθεί από το 1994 μέχρι και το 2006, η καρδιοτοξικότητα ως παρενέργεια είναι ο κύριος λόγος απόσυρσης για το 45% αυτών. Τα συμπτώματα που περιγράφονται πιο συγκεκριμένα είναι παρενέργειες που σχετίζονται με καρδιακή ισχαιμία και αρρυθμίες [Dykens JA, Will Y, 2007]. Στον επόμενο πίνακα καταγράφονται διάφορα φαρμακευτικά σκευάσματα που αποσύρθηκαν λόγω των συμπτωμάτων καρδιοτοξικότητας που προκάλεσαν στους ασθενείς και η χρήση τους.

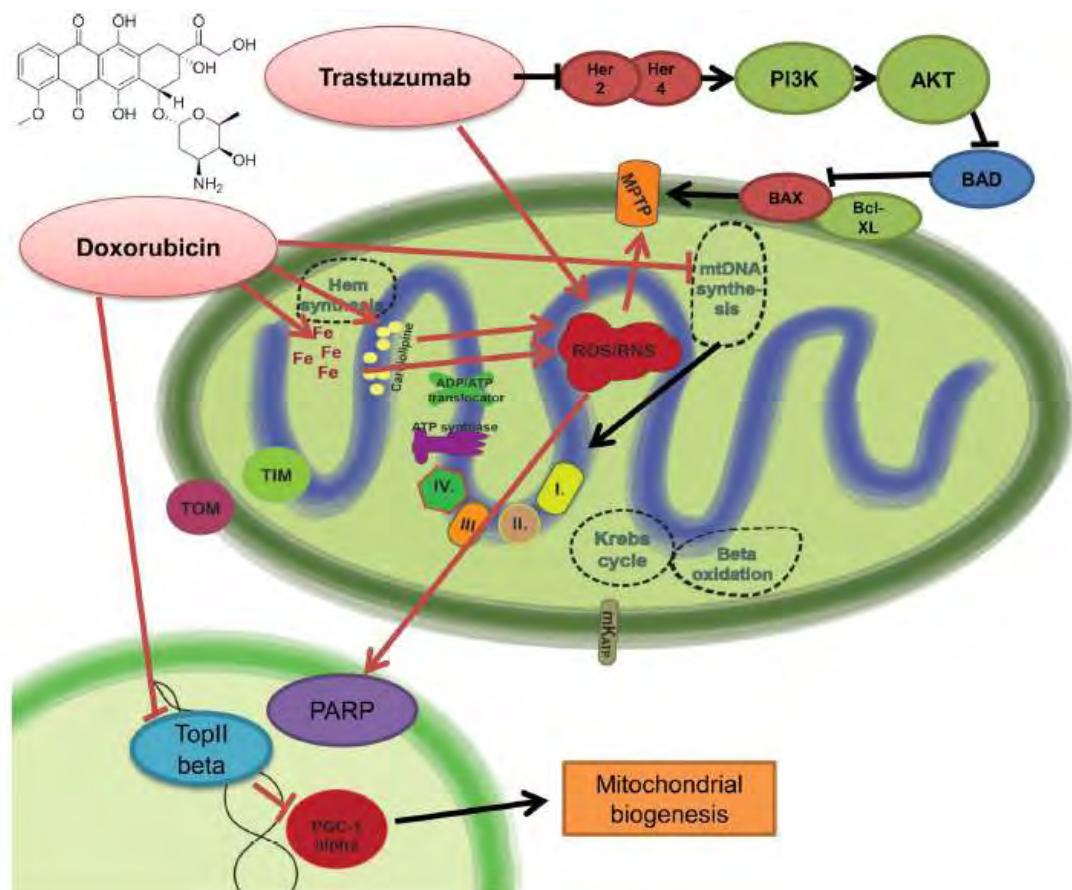
Drug Name	Drug Classification	Year of Recall
Fenfluramine	Anorectic	1997
Terfenadine	Antihistamine	1998
Sertindole	Antipsychotic	1998
Astemizole	Antihistamine	1999
Grepafloxacin	Antibiotic	1999
Cisapride	Prokinetic	2000
Droperidol	Tranquilizer	2001
Levomethadyl	Treatment of opiate dependance	2003
Rofecoxib	Nonstreoidal anti-inflammatory agent	2004
Tegaserod	Prokinetic	2007
Benfluorex	Anorectic	2009
Sibutramine	Anorectic	2010
Rosiglitazone	Antidiabetic	2010

Πίνακας 5. Φαρμακευτικές ουσίες που αποσύρθηκαν από την κυκλοφορία εξαιτίας των καρδιοτοξικών παρενεργειών τους (Varga ZV et al., 2015).

Τα καρδιοτοξικά φάρμακα πρώτης γραμμής μπορεί να επάγουν παρενέργειες σε προβλεπόμενες δόσεις και με χρονο-εξαρτώμενο τρόπο, όπως η δοξορουβικίνη. Αντίθετα, τα καρδιοτοξικά φάρμακα δεύτερης γραμμής προωθούν τις παρενέργειές τους με απρόβλεπτο τρόπο, συχνά σε ασθενείς που πάσχουν ήδη από καρδιαγγειακές παθολογικές καταστάσεις (όπως το rosiglitazone).

Ο τρόπος με τον οποίο δρουν οι περισσότερες φαρμακευτικές ουσίες δεν είναι πλήρως χαρακτηρισμένος, αλλά είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στην παραγωγή ενέργειας των καρδιομυοκυττάρων. Τα καρδιομυοκύτταρα είναι από τα πιο ενεργοβόρα κύτταρα του οργανισμού, διότι βρίσκονται συνεχώς σε διέγερση, συνεπώς χρησιμοποιούν τεράστιες ποσότητες ATP, που αποτελεί το ενεργειακό νόμισμα του οργανισμού, για να μπορέσουν να βρίσκονται σε κατάσταση συστολής-διαστολής. Για να μπορέσουν να κρατήσουν σταθερή αυτήν την παραγωγή ATP, τα καρδιομυοκύτταρα επιστρατεύουν τις λειτουργίες των μιτοχονδρίων τους, δηλαδή της αλυσίδας των φωσφορικών πεντοζών και της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό από τους υπόλοιπους τύπους κυττάρων. Καθώς η διάρκεια ζωής των ενδοκυτταρικών σωματιδίων, μαζί και των μιτοχονδρίων είναι μικρή, το κύτταρο χρειάζεται να απαλαχθεί από τα μιτοχόνδρια που φτάνουν στο όριο της ζωής τους και δε λειτουργούν σωστά, ώστε να τα αντικαταστήσει με νέα οργανίδια. Ο τρόπος με τον οποίο συμβαίνει αυτό είναι οι διαδικασίες της μιτοχονδριακής βιογένεσης, του διπλασιασμού τους και της αυτοφαγίας/μιτοφαγίας (Fischer F et al, 2012, Varga ZV et al, 2014). Όπως περιγράφηκε κι σε προηγούμενη ενότητα, τα μιτοχόνδρια είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ATP, οπότε οι παράγοντες που παρεμβάλλονται στη φυσιολογική λειτουργία των μιτοχονδρίων του μυοκαρδίου αναμένεται να προκαλέσουν και μία έλλειψη ATP στην ενεργειακή δεξαμενή του κυττάρου. Τελικά, αυτές οι διεργασίες είναι πιθανό να οδηγήσουν σε μυκαρδιακή δυσλειτουργία. Υπάρχουν πολλές διαδικασίες μέσω των οποίων, τα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Ο μιτοχονδριακός πολλαπλασιασμός είναι μία συγκεκριμένη διαδικασία που απαιτείται για τη διατήρηση του φυσιολογικού μιτοχονδριακού πληθυσμού μέσα στο κύτταρο. Στην περίπτωση των ασθενών HIV, οι οποίοι λαμβάνουν αντιρετροϊκά σκευάσματα και συγκεκριμένα αναστολείς της αντίστροφης μεταγραφάσης, η οποία διαθέτει και δράση πολυμεράσης του μιτοχονδριακού DNA, υπάρχει μεγάλος βαθμός της αναστολής της αντιγραφής του μιτοχονδριακού DNA, ακριβώς γι' αυτό το λόγο. Αυτή η αναστολή

μειώνει σταδιακά τη μιτοχονδριακή λειτουργία σε διάφορους ιστούς, με μεγάλο ρυθμό μεταβολισμού, όπως η καρδιά και το ήπαρ, οδηγώντας τελικά σε καρδιοτοξικότητα και ηπατοτοξικότητα αντίστοιχα (Varga ZV et al, 2015). Άλλες φαρμακευτικές ουσίες μπορεί να αλληλεπιδρούν άμεσα με την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων (όπως οι αντιδιαβητικές θιαζολιδινεδιόνες/γλιταζόνες, μη-στεροειδικά και αντιφλεγμονώδη σκευάσματα), καταλήγοντας στην αποσύνδεση της μεταφοράς ηλεκτρονίων από την παραγωγή ATP ή προκαλώντας άμεσα την παραγωγή οξειδωτικού στρες στα μιτοχόνδρια μέσω του αντιοξειδωτικού κύκλου ή ακόμη, προκαλώντας συσσώρευση σιδήρου και αποστράγγιση του κυττάρου από τη γλουταθειόνη (εικόνα .)

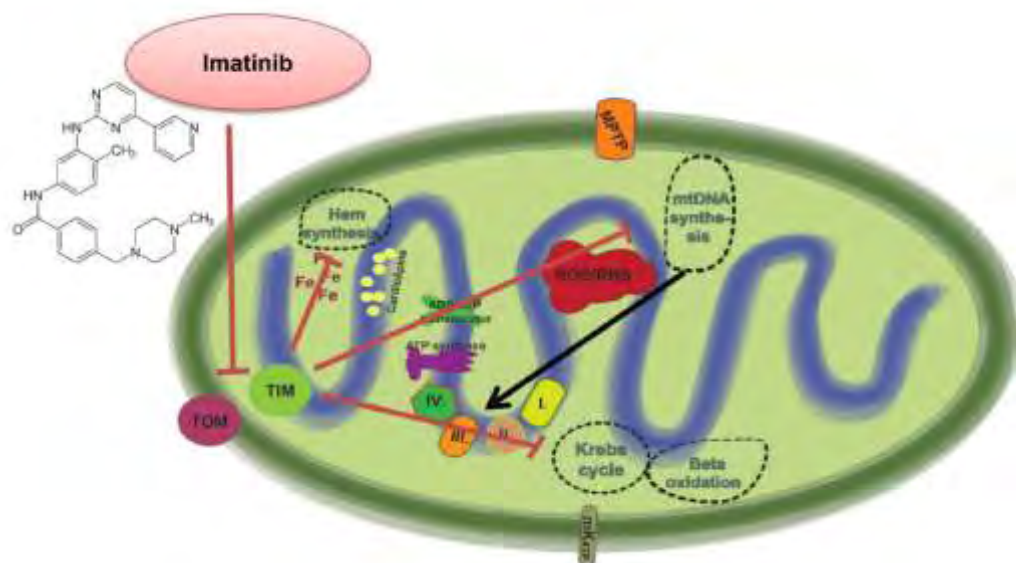


Εικόνα 25. Οι μηχανισμοί δράσης της δοξορουβικίνης και του trastuzumab συσχετιζόμενα με την παραγωγή οξειδωτικού στρες καθώς παρεμβάλλονται στη μιτοχονδριακή λειτουργία. Η δοξορουβικίνη προκαλεί την παραγωγή οξειδωτικού στρες έμμεσα, ενώ το trastuzumab προκαλεί την παραγωγή οξειδωτικού στρες άμεσα (Varga ZV et al, 2015).

Σχετικά με τις ενδείξεις για την καρδιοτοξικότητα που προκαλείται από τη δράση της δοξορουβικίνης, αρχικά φάνηκε να υπάρχει μεγάλη επιτυχία στον περιορισμό των όγκων ασθενών με τη χρήση της, αλλά στη συνέχεια προέκυψαν αρκετές αναφορές καρδιοτοξικότητας και καρδιομυοπάθειας (Steinherz LJ et al, 1991). Παρά τις πολλές της παρενέργειες όμως, η δοξορουβικίνη συνεχίζει να χρησιμοποιείται ως χημειοθεραπευτική αγωγή πολλών όγκων και έχει αναφερθεί ότι τα καρδιοτοξικά συμπτώματα εμφανίζονται ένα μήνα μέχρι και χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας [Mukhopadhyay P et al, 2007]. Επίσης, πρόσφατες μελέτες έχουν τονίσει την εμφάνιση όψιμης καρδιακής δυσλειτουργίας σε ενήλικες που έλαβαν δοξορουβικίνη κατά την παιδική τους ηλικία (Armstrong GT et al, 2015). Η δοξορουβικίνη έχει τη δυνατότητα να μεταφερθεί στο εσωτερικό του κυττάρου και όταν συσσωρευθεί στα μιτοχόνδρια, μπορεί να ξεκινήσει την παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και αζώτου, οδηγώντας το κύτταρο σε αυξημένη παραγωγή παραγόντων του οξειδωτικού στρες (Mukhopadhyay P et al, 2007) μέσα από διάφορους ενζυμικούς μηχανισμούς που τελικά ενεργοποιούν σηματοδοτικά μονοπάτια κυτταρικού θανάτου.

Ένας ακόμη παράγοντας που έχει σχετιστεί με την καρδιοτοξικότητα, μέσω της παραγωγής ελεύθερων ριζών οξυγόνου, άρα και οξειδωτικού στρες είναι το μονοκλωνικό αντίσωμα trastuzumab. Η δράση του είναι αναστολική και ο στόχος του είναι ο υποδοχέας τυροσινικής κινάσης του πρωτο-ογκογονιδίου erbB2 (HER2/neu) και χρησιμοποιείται ιδιαίτερα για την καταπολέμηση πολλών ειδών καρκίνου του μαστού. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι ο υποδοχέας HER2 εμπλέκεται στην ευρύτερη διαδικασία της καρδιοπροστασίας στους ενήλικες (Negro A et al, 2007). Η σηματοδότηση μέσω του υποδοχέα είναι απαραίτητη για την αύξηση, την επιβίωση και την αναστολή της απόπτωσης στα καρδιομυοκύτταρα. Η δράση του trastuzumab εκκινεί την παραγωγή ενδοκυττάριου οξειδωτικού στρες και επάγει την έκφραση και την ενεργοποίηση προαποπτωτικών πρωτεϊνών. Αυτά τα δύο γεγονότα οδηγούν τελικά σε δυσλειτουργίες των μιτοχονδρίων και σε άνοιγμα του μιτοχονδριακού πόρου MPTP (mitochondrial permeability transition pore) και την ενεργοποίηση μονοπατιών κυτταρικού θανάτου (Baines CP et al, 2015). Επιπλέον, το trastuzumab δρα συνεργιστικά με την καρδιοτοξική δράση των ανθρακυκλινών, ενισχύοντάς την και προκαλώντας συγκοπή στο 27% των ασθενών όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα (Slamon DJ et al, 2001), ενώ όταν χορηγείται μονή θεραπεία, τα ποσοστά της ίδιας παθολογίας είναι μικρότερα από 4% (Untch M et al, 2004). Μεταξύ των

αναστολέων των υποδοχέων τυροσινικής κινάσης υπάρχουν κι άλλοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται σε μικρότερο βαθμό και σε διαφορετικούς καρκίνους, όπως τα σκευάσματα Crizotinib, που χρησιμοποιείται για το μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και Nilotinib που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας. Τα συμπτώματα με τα οποία έχουν συσχετιστεί στο παρελθόν σχετικά με την καρδιοτοξικότητα είναι η παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου και πρόκληση ισχαιμίας και τραυματισμό των αγγείων (Loo G et al, 2011, Vanden Hoek TL et al, 2003). Η έρευνα των Doherty KM et al, 2013 δείχνει ότι μετά από 24 ώρες δοσοεξαρτώμενης χορήγησης των δύο αναστολέων των υποδοχέων τυροσινικής κινάσης, η παραγωγή των ελεύθερων ριζών οξυγόνου αυξήθηκε κατά 2,1 φορές και 3,6 φορές για τη μικρή και τη μεγάλη δόση του crizotinib και 1,4 φορές και 4,6 φορές για τη μικρή και τη μεγάλη δόση του nilotinib αντίστοιχα. Τέλος, ο πρώτος αναστολέας τυροσινικών κινασών που σχεδιάστηκε ήταν το Imatinib. Παρόλο που τα ποσοστά καρδιοτοξικότητας που προκαλεί, συνεχίζει να χρησιμοποιείται, ιδιαίτερα για τη μυελοειδή λευχαιμία. Η καρδιοτοξική του δράση περιγράφηκε το 2006 (Kerkeleä R et al, 2006) όπου σε πολλούς ασθενείς παρατηρήθηκε συγκοπή, λίγους μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Ο μηχανισμός δράσης του σχετίζεται με την αύξηση του αριθμού των μιτοχονδρίων και μιτοχονδρίων που βρίσκονται στο στάδιο της βιογένεσης, στα καρδιομυοκύτταρα, όπως και της πρόκλησης της κατάρρευσης του δυναμικού της μιτοχονδριακής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση μεγάλων ποσοτήτων ελεύθερων ριζών οξυγόνου μέσα στο κύτταρο (Rainbolt TK et al., 2014).



Εικόνα 26. Μηχανισμός δράσης του imatinib (Varga VZ et al, 2015)

Άλλοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που προκαλούν καρδιοτοξικότητα και δεν ανήκουν στην οικογένεια των ανθρακυκλινών είναι οι αλκυλιωτικοί παράγοντες. Δύο πολύ γνωστές ουσίες που ανήκουν στους αλκυλιωτικούς παράγοντες είναι το κυκλοφωσφαμίδιο και η cis-πλατίνα. Και οι δύο ουσίες χρησιμοποιούνται σε πολλά είδη καρκίνων όπως τα σαρκώματα, ο καρκίνος των ωοθηκών, τα λεμφώματα και ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα. Παρόλα αυτά, αυτές οι δύο ουσίες δε χρησιμοποιούνται ευρέως διότι προκαλούν οξεία καρδιοτοξικότητα και νεφροτοξικότητα (Patane S, 2014), καθώς μοιράζονται παρόμοιους κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς (Ma H et al, 2010, Mukhopadhyay P et al, 2012, Zsengeller ZK et al, 2012). Ιδιαίτερα η cis-πλατίνα επάγει την καρδιακή δυσλειτουργία, η οποία σχετίζεται με την πόλωση της μιτοχονδριακής μεμβράνης, όπως και με δομικές ανωμαλίες των μιτοχονδρίων. Είναι γνωστό ότι προκαλεί ιστική βλάβη επάγοντας την παραγωγή μιτοχονδριακών ελεύθερων ριζών οξυγόνου σε συγκεκριμένα κύτταρα (Zsengeller ZK et al, 2012), αλλά και καταστέλοντας την παραγωγή αντιοξειδωτικών παραγόντων που σε άλλη περίπτωση θα μπορούσαν να αντισταθμίσουν το παραγόμενο οξειδωτικό στρες (Mukhopadhyay P et al, 2012). Ένας άλλος μηχανισμός πρόκλησης καρδιοτοξικότητας, μέσω του παραγόμενου οξειδωτικού στρες είναι η μεταβολή του ιστού σε μία προθρομβωτική κατάσταση (Altena R et al, 2011), μειώνοντας την παραγωγή αντιοξειδωτικών παραγόντων παράλληλα με την ενεργοποίηση και τη συσσώρευση αιμοπεταλίων στο σημείο της βλάβης (Miller KD et al, 2001). Αντίστοιχα, το κυκλοφωσφαμίδιο, ένας άλλος αλκυλιωτικός παράγοντας,

φαίνεται ότι επάγει την παραγωγή οξειδωτικού στρες σε καταστάσεις καρδιοτοξικότητας, μέσα από την ανασταλτική ρύθμιση της S-τρανσφεράσης της γλουταθειόνης, χωρίς όμως να είναι πλήρως γνωστός ο μηχανισμός δράσης του (Conklin DJ et al, 2015).

Στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που δε σχετίζονται με τη δράση ανθρακυκλινών και που προκαλούν καρδιοτοξικότητα περιλαμβάνονται και οι αντιαγγειογενετικοί παράγοντες, όπως το Bevacizumab και το Sunitinib. Ο κύριος στόχος των δύο αυτών ουσιών είναι ο υποδοχέας VEGF και το σηματοδοτικό μονοπάτι στο οποίο εμπλέκεται ο HIF-1^α, ιδιαίτερα για τα καρκινώματα του πνεύμονα, τον ορθοκωλικό καρκίνο και τον καρκίνο του μαστού (Kerbel RS, 2006). Η καρδιοτοξικότητα με τη μορφή της δυσλειτουργίας του μυοκαρδίου αναπτύσσεται εν μέρη από την ανάγκη της καρδιάς για αγγειογένεση, αλλά υπάρχουν και έρευνες που συσχετίζουν τους παράγοντες αυτούς και με το οξειδωτικό στρες (Will Y et al, 2008). Τα ποσοστά της καρδιοτοξικότητας που προκαλούνται από το Bevacizumab δεν είναι μεγάλα και κυμαίνονται στο 1,7 με 4%, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει θεραπεία με ανθρακυκλίνες (Cobleigh MA et al, 2003).

Επίσης, υπάρχουν στοιχεία για τη σύνδεση κι άλλων παραγόντων με την καρδιοτοξικότητα και την παραγωγή οξειδωτικού στρες. Ένας από αυτούς είναι η μιτοξαντρόνη (mitoxantrone), η οποία είναι αναστολέας της τοποϊσομεράσης και ανήκει στους αντινεοπλαστικούς παράγοντες που δεν είναι ανθρακυκλίνες. Η συγκεκριμένη ουσία χρησιμοποιείται σε καρκίνους όπως η μυελοειδής λευχαιμία, παιδικές λευχαιμίες και το λέμφωμα μη-Hodgkin. Η χρόνια χορήγηση της ουσίας έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με καρδιοτοξικότητα με τη μορφή της καρδιοπάθειας και είναι μη αναστρέψιμη (Varga ZV et al, 2015). Η μιτοξαντρόνη επάγει μία ισχυρή ενεργειακή ανισορροπία, όπως φαίνεται από ενδείξεις μειωμένων επιπέδων ATP, υπερπόλωση της μιτοχονδριακής μεμβράνης και σημαντικής αύξησης του ασβεστίου στο εσωτερικό του κυττάρου. Αυτή της η δράση περιπλέκεται, καθώς η μιτοξαντρόνη αυξάνει παράλληλα το σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου (Rossato LG et al, 2013).

Εκτός από τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες όλων των κατηγοριών, καρδιοτοξικότητα προκαλούν και περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως το αρσενικό, που απαντάται στο περιβάλλον εργασίας των ασθενών. Τα μέχρι τώρα δεδομένα

υποστηρίζουν ότι η έκθεση κυτταρικών σειρών καρδιομυοκυττάρων H9c2, σε συγκεντρώσεις 2-10 μM αρσενικού επάγουν την απόπτωση, τη δημιουργία ελεύθερων ριζών, πότομη αύξηση του ενδοκυττάρου ασβεστίου και ενεργοποίηση της κασπάσης-3 (Zhao X et al, 2008).

Υπάρχουν βέβαια και άλλοι θεραπευτικοί παράγοντες που προκαλούν καρδιοτοξικότητα, αλλά τα στοιχεία γι' αυτούς είναι λιγότερα σε σχέση με τους παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην αντινεοπλασματική θεραπεία. Μία κατηγορία θεραπευτικών παραγόντων που φαίνεται ότι σχετίζεται με την καρδιοτοξικότητα και το οξειδωτικό στρες είναι τα αντιρετροϊκά φάρμακα. Συγκεκριμένα, για τη θεραπεία του HIV χρησιμοποιούνταν και συνεχίζει να χρησιμοποιείται ένας αναστολέας της αντίστροφης μεταγραφάσης του ιού, το AZT. Μακροχρόνια θεραπεία με το AZT μπορεί να προκαλέσει καρδιομυοπάθεια ως αποτέλεσμα της τοξικότητας των μιτοχονδρίων. Το τριφωσφορικό AZT παρεμβάλλεται στο μιτοχονδριακό DNA και αναστέλει την αντιγραφή του (Lewis W et al, 1994). Έχει προταθεί επίσης ότι το AZT μπορεί να αναστέλει άμεσα το αντιμεταφορέα ADP/ATP (Barile M et al, 1997) και το μιτοχονδριακό μεταφορέα δεοξυνουκλεοτιδίων (Dolce V et al, 2001). Παρόλο που η αποστράγγιση της ενέργειας από τα μιτοχόνδρια συμβάλλει στην καρδιοτοξική δράση του AZT, υπάρχουν επίσης αποδείξεις ότι η ουσία προκαλεί την αύξηση των μιτοχονδριακών ελεύθερων ριζών οξυγόνου και του οξειδωτικού στρες (Gao RY et al, 2011). Η παραγωγή ελεύθερων ριζών υποστηρίζεται από το γεγονός ότι η καρδιομυοπάθεια που προκαλείται από το AZT μπορεί να προληφθεί σε ποντίκια που διαθέτουν διαγονιδιακά, τη δισμουτάση του υπεροξειδίου. Επιπλέον, η προσθήκη καταλάσης απευθείας στα μιτοχόνδρια προλαμβάνει τη δημιουργία οξειδωτικού στρες (Kohler JJ et al, 2009). Σε συμφωνία με αυτά τα αποτελέσματα έρχεται άλλη μία έρευνα που δείχνει απότομη αύξηση της παραγωγής μιτοχονδριακών ελεύθερων ριζών οξυγόνου σε ανθρώπια καρδιομυοκύτταρα στα οποία χορηγήθηκε AZT και που συσχετίστηκαν με τη συνεπακόλουθη ενεργοποίηση των κύριων μονοπατιών κυτταρικού θανάτου (κασπάσες-3 και 7 και PARP) (Gao RY et al, 2011).

σύθεση μυοκαρδιακών πρωτεϊνών (Lang CH, Korzick DH, 2014), διαταράσσοντας την ομοιόσταση του ασβεστίου και προκαλώντας στρες στο ενδοπλασματικό δίκτυο (Guo KK, Ren J, 2006, Li SY, Ren J, 2008). Το αλκοόλ επάγει την παραγωγή οξειδωτικού στρες κυρίως στα μιτοχόνδρια, εξαιτίας του μεταβολισμού του από το ισοένζυμο 2E1 του κυτοχρώματος p450 (Hoek JB et al, 2002, Zhang RH et al, 2013). Βλάβες από μιτοχονδριακό οξειδωτικό στρες σε ποντίκια που χορηγήθηκε αλκοόλη, συμβάλλουν επίσης στην εμφάνιση ινωτικών αλλαγών (Vendemiale G et al, 2001). Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από το αλκοόλ ενισχύεται ακόμη περισσότερο από τη σηματοδότηση της αγγειοτενσίνης II, έχοντας ως αποτέλεσμα τη θετική ρύθμιση της οξειδάσης του NADPH, οξειδωτικό στρες, φλεγμονή και ίνωση (Tan Y et al, 2012).

Στην περίπτωση της κοκαΐνης, προκαλούνται δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες στην καρδιά, όπως αρρυθμίες και συσταλτικότητα του αριστερού κόλπου (Riezzo I et al, 2012). Η κύρια αιτία για τις παρενέργειες της κοκαΐνης είναι ο υπερερεθισμός του αδρενεργικού συστήματος. Σε μοριακό επίπεδο, οι τοξικές συνέπειες της κοκαΐνης διαμεσολαβούνται από το οξειδωτικό στρες ή τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία που προκαλείται από το μεταβολισμό υπεράριθμων κατεχολαμινών (Liaudet L et al, 2014). Οι κατεχολαμίνες αδρανοποιούνται μέσα στα μιτοχόνδρια, όπου προκαλείται η συσσώρευση ελεύθερων ριζών οξυγόνου. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις για την παραγωγή ελεύθερων ριζών που εξαρτώνται από τη δράση της οξειδάσης της ξανθίνης [Vergeade A et al, 2012], μετά από έκθεση σε κοκαΐνη.

Βιβλιογραφία

1. Adachi K, Fujiura Y, Mayumi F, Nozuhara A, Sugiu Y, Sakanashi T, Hidaka T, and Toshima H. A deletion of mitochondrial DNA in murine doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Biochem Biophys Res Commun* 1993, 195: 945–951
2. Adachi, T., Nakanishi, M., Otsuka, Y., Nishimura, K., Hirokawa, G., Goto, Y., Nonogi, H. and Iwai, N. Plasma microRNA 499 as a biomarker of acute myocardial infarction. *Clin. Chem.* (2010) ;56, 1183–1185
3. Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin Cancer Res* 2009;15:425–430
4. Alamolhodaei NS, Shirani, Karimi G, Arsenic cardiotoxicity: An overview, *Environmental Toxicology and Pharmacology* 40 (2015) 1005–1014
5. Albini A., Pennesi G., Donatelli F., et al, Cardiotoxicity of Anticancer Drugs: The Need for Cardio-Oncology and Cardio-Oncological Prevention, *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14–25
6. Ali MK, Ewer MS, Gibbs HR, et al: Late doxorubicin-associated cardiotoxicity in children: The possible role of intercurrent viral infection. *Cancer* (1994) 74:182-188
7. Alissa, E.M., Ferns, G.A., Heavy metal poisoning and cardiovascular disease. *J.Toxicol.* 2011, 870125.
8. Altena R, Hummel YM, Nuver J, et al. Longitudinal changes in cardiac function after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. *Ann Oncol* 2011; 22:2286–2293
9. Angsutararux P., Luanpitpong S and Issaragrisil S., Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: Overview of the Roles of Oxidative Stress, Oxidative Medicine and Cellular Longevity Volume 2015, Article ID 795602, 13 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/795602>
10. Arai M, Tomaru K, Takizawa T et al., “Sarcoplasmic reticulum genes are selectively down-regulated in cardiomyopathy produced by doxorubicin in rabbits,” *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 1998. vol. 30, no. 2, pp. 243–254

11. Arcamone F, Cassinelli G, Fantini G, Grein A, Orezzi P, Pol C, and Spalla C. Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin, a new antitumor antibiotic from *S. peucetius* var. *caesius*. *Biotechnol Bioeng*, 1969, 11: 1101–1110
12. Aries A, Paradis P, Lefebvre C, Schwartz RJ, and Nemer M, “Essential role of GATA-4 in cell survival and drug-induced cardiotoxicity,” *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2004. vol. 101, no. 18, pp. 6975–6980
13. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, Marwick TH, Zhang N, Srivastava D, Griffin BP, Grimm RA, Thomas J, Phelan D, Collier P, Krull KR, Mulrooney DA, Green DM, Hudson MM, Robison LL, Plana JC. Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment-Related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer: Results From the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65:2511–2522
14. Awtry EH, Philippides GJ. Alcoholic and cocaine-associated cardiomyopathies. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010; 52: 289–299
15. Bagshaw SM, Galbraith PD, Mitchell LB, Sauve R, Exner DV, Ghali WA. Prophylactic amiodarone for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a meta-analysis. *Ann Thorac Surg*. 2006; 82 (5): 1927 – 1937
16. Baines CP, Kaiser RA, Purcell NH, Blair NS, Osinska H, Hambleton MA, Brunskill EW, Sayen MR, Gottlieb RA, Dorn GW, Robbins J, Molkenstein JD. Loss of cyclophilin D reveals a critical role for mitochondrial permeability transition in cell death. *Nature*, 2005; 434: 658–662
17. Balakumar, P., Kaur, J., Arsenic exposure and cardiovascular disorders: an overview. *Cardiovasc. Toxicol.* 2009, 9, 169–176
18. Barile M, Valenti D, Passarella S, Quagliariello E. 3'-Azido-3'-deoxythymidine uptake into isolated rat liver mitochondria and impairment of ADP/ATP translocator. *Biochem Pharmacol*, 1997. 53: 913–920
19. Bartel, D. P., MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function. *Cell* (2004) 116, 281–297
20. Baz R, Li L, Kottke-Marchant K, et al. The role of aspirin in the prevention of thrombotic complications of thalidomide and anthracycline-based chemotherapy for multiple myeloma. *Mayo Clin Proc* 2005;80:1568 –74.
21. Bernardo BC, Weeks KL., Pretorius L., McMullen JR., (2010), Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy:

- Experimental findings and therapeutic strategies, *Pharmacology & Therapeutics* (2010) ;128 ,191–227
22. Berthiaume JM and Wallace KB. Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity. *Cell Biol Toxicol* 2007, 23: 15– 25
 23. Berthiaume JM and Wallace KB. Persistent alterations to the gene expression profile of the heart subsequent to chronic Doxorubicin treatment. *Cardiovasc Toxicol*, 2007, 7: 178– 191
 24. Bonfante V, Bonadonna G, Villani F, and Martini A. Preliminary clinical experience with 4-epidoxorubicin in advanced human neoplasia. *Recent Results Cancer Res*, 1980, 74: 192–199
 25. Bonfante V, Ferrari L, Villani F, and Bonadonna G. Phase I study of 4-demethoxydaunorubicin. *Invest New Drugs*, 1983, 1: 161–168
 26. Bradham C, McClay DR. p38 MAPK in development and cancer. *Cell Cycle* (2006). 5: 824–828
 27. Burstein HJ, Elias AD, Rugo HS, et al. Phase II study of sunitinib malate, an oral multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2008;26:1810–6.
 28. Callis, T. E., Pandya, K., Seok, H. Y., Tang, R. H., Tatsuguchi, M., Huang, Z. P., Chen, J. F., Deng, Z., Gunn, B., Shumate, J. et al. MicroRNA-208a is a regulator of cardiac hypertrophy and conduction in mice. *J. Clin. Invest.* (2009) 119, 2772–2786
 29. Carreira RS , Monteiro P , Gon Alves LM , Providencia LA . Carvedilol: just another beta-blocker or a powerful cardioprotector? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* . 2006 ; 6 (4): 257 – 266
 30. Chang, S.I., Jin, B., Youn, P., Park, C., Park, J.D., Ryu, D.Y., Arsenic-induced toxicity and the protective role of ascorbic acid in mouse testis. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 2007 218, 196–203.
 31. Chen Y., Jungsuwadee P., Vore M., Butterfield D.A., and Clair DKS, “Collateral damage in cancer chemotherapy: oxidative stress in nontargeted tissues,” *Molecular Interventions*, 2007, vol. 7, no. 3, pp. 147–156.
 32. Chen Z, Gibson TB, Robinson F, Silvestro L, Pearson G, Xu B et al. (2001b). MAP kinases. *Chem Rev* 101: 2449–2476.

33. Chen, J. F., Mandel, E. M., Thomson, J. M., Wu, Q., Callis, T. E., Hammond, S. M., Conlon, F. L. and Wang, D. Z. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nat. Genet.* (2006) 38, 228–233
34. Chen, Y., Graziano, J.H., Parvez, F., Liu, M., Slavkovich, V., Kalra, T., et al., Arsenic exposure from drinking water and mortality from cardiovascular disease in Bangladesh: prospective cohort study. *BMJ*, 2007, 342.
35. Chen, Y.C., Lin-Shiau, S.Y., Lin, J.K., Involvement of reactive oxygen species and caspase 3 activation in arsenite-induced apoptosis. *J. Cell. Physiol.*, 1998, 177, 324–333.
36. Chi J et al, Cyclosporin A induces apoptosis in H9c2 cardiomyoblast cells through calcium-sensing receptor-mediated activation of the ERK MAPK and p38 MAPK pathways, *Mol Cell Biochem* (2012) 367:227–236
37. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003;42:1206 –52
38. Choi JY, Youn HJ, Kang JH, et al. Transthoracic echocardiographic assessment of adriamycin-induced cardiomyopathy in rats with a 15 MHz transducer. *J Korean Soc Echocardiogr* 2000;8:78-86.
39. Choi YS, Park CS, Cho EJ, et al. The relation between acute adriamycin induced cardiomyopathy and apoptosis in rat: study using 15 MHz high frequency transducer. *J Korean Soc Echocardiogr* 2002;10:35-43
40. Christian JB , Lapane KL , Hume AL , Eaton CB , Weinstock MA . Association of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers with keratinocyte cancer prevention in the randomized VATTC trial . *J Natl Cancer Inst* . 2008 ; 100 (17): 1223 – 1232
41. Chu TF, Rupnick MA, Kerkela R, et al. Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib. *Lancet* 2007;370:2011–9.
42. Chung WB, Youn HJ, Choi YS, et al. The expression of cardiac ankyrin repeat protein in an animal model of adriamycin-induced cardiomyopathy. *Korean Circ J* 2008;38:455-461
43. Cobleigh MA, Langmuir VK, Sledge GW, Miller KD, Haney L, Novotny WF, et al. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. *Semin Oncol.* 2003 Oct;30(5 Suppl. 16):117e124

44. Conklin DJ, Haberzettl P, Jagatheesan G, et al. Glutathione S-transferase P protects against cyclophosphamide-induced cardiotoxicity in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 2015; 285:136–148
45. Czaykowski PM , Moore MJ , Tannock IF . High risk of vascular events in patients with urothelial transitional cell carcinoma treated with cisplatin based chemotherapy . *J Urol* . 1998 ; 160 (6, pt 1): 2021 – 2024
46. Daher IN , Yeh ET . Vascular complications of selected cancer therapies . *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* . 2008 ; 5 (12): 797 – 805
47. Das, A.K., Sahu, R., Dua, T.K., Bag, S., Gangopadhyay, M., Sinha, M.K., Dewanjee, S., Arsenic-induced myocardial injury: protective role of *Corchorus olitorius* leaves. *Food Chem. Toxicol.*, 2010, 48, 1210–1217.
48. de Forni, Marcel, and Jean-Pierre Armand. "Cardiotoxicity of chemotherapy." *Current opinion in oncology* 6.4 (1994): 340-344
49. Deacon K, Mistry P, Chernoff J, Blank JL, Patel R. Mitogen-activated protein kinase mediates cell death and p21-activated kinase mediates cell survival during chemotherapeutic drug-induced mitotic arrest. *Mol Biol Cell* (2003).p38 14: 2071–2087.
50. Deavall DG, Martin EA, Horner JM, and Roberts R, “Druginduced oxidative stress and toxicity,” *Journal of Toxicology*, 2012 vol. 2012, Article ID645460, 13 pages
51. Deida M. et al, Novel insights in pathophysiology of antiproliferative drugs-induced cardiotoxicity and cardioprotection, *J Cardiovasc Med* 2016, 17 (suppl 1):e76–e83
52. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1329–38.
53. Devasagayam TPA, Tilak JC, Bolor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, and R. D. Lele RD, “Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects,” *Journal of Association of Physicians of India*, 2004 vol. 52, pp. 794–804
54. Dhillon AS, Hagan S., Rath O. and Kolch W., MAP kinase signalling pathways in cancer, *Oncogene* (2007) 26, 3279–3290
55. Dimitrakis P, Romay-Ogando MI et al, “Effects of doxorubicin cancer therapy on autophagy and the ubiquitin-proteasome system in long-term cultured adult

- rat cardiomyocytes,"*Cell and Tissue Research*, 2012. vol. 350, no. 2, pp. 361–372
56. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–32.
 57. Dimov, I., Jankovic, V. L. and Stefanovic, V., Urinary exosomes. *Sci. World J.* (2009), 9, 1107–1118
 58. Dincer M, Altundag K. Angiotensin-converting enzyme inhibitors for bevacizumab-induced hypertension. *Ann Pharmacother* 2006;40:2278–9.
 59. Doherty, KR., Wappel, RL., Talbert, DR., Trusk, PB., Moran, DM., Kramer, JW., Brown, AM., Shell, SA., Bacus, S, Multi-Parameter in vitro toxicity testing of crizotinib, sunitinib, erlotinib, and nilotinib in human cardiomyocytes, *Toxicology and Applied Pharmacology* (2013), doi: 10.1016/j.taap.2013.04.027
 60. Dolce V, Fiermonte G, Runswick MJ, Palmieri F, Walker JE. The human mitochondrial deoxynucleotide carrier and its role in the toxicity of nucleoside antivirals. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001 98: 2284–2288
 61. Dolci A , Dominici R , Cardinale D , Sandri MT , Panteghini M . Biochemical markers for prediction of chemotherapy-induced cardiotoxicity: systematic review of the literature and recommendations for use . *Am J Clin Pathol* . 2008 ; 130 (5) : 688 – 695 .
 62. Downward J. Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy. *Nat Rev Cancer* (2003). 3: 11–22
 63. Dykens JA, Will Y. The significance of mitochondrial toxicity testing in drug development. *Drug Discov Today*, 2007, 12: 777–785
 64. El Hajj EC, El Hajj MC, Voloshenyuk TG, Mouton AJ, Khoutorova E, Molina PE, Gilpin NW, Gardner JD. Alcohol modulation of cardiac matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs favors collagen accumulation. *Alcohol Clin Exp Res*, 2014; 38: 448–456
 65. ElZarrad MK, Mukhopadhyay P, Mohan N, Hao E, Dokmanovic M, Hirsch DS, Shen Y, Pacher P, Wu WJ. Trastuzumab alters the expression of genes essential for cardiac function and induces ultrastructural changes of cardiomyocytes in mice. *PLoS One*, 2013. 8: e79543

66. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125–34.
67. Etheridge, A., Lee, I., Hood, L., Galas, D. and Wang, K., Extracellular microRNA: a new source of biomarkers. *Mutat.Res.*, (2011) 717, 85–90
68. Ewer MS and Lipman SM, Type II Chemotherapy-Related Cardiac Dysfunction: Time to Recognize a New Entity, (2005), *Journal of Clinical Oncology*, Vol 23, No 13 (May 1), 2005: pp 2900-2902 DOI: 10.1200/JCO.2005.05.827
69. Ewer MS et al, Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment., *J Clin Oncol.* 2005 Nov 1;23(31):7820-6.
70. Ewer MS, Martin FJ, Henderson IC, et al: Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Semin Oncol* 31:161-181 (suppl 13)
71. Fainaru O , Adini I , Benny O , et al . Doxycycline induces membrane expression of VE-cadherin on endothelial cells and prevents vascular hyperpermeability . *FASEB J* . 2008 ; 22 (10): 3728 – 3735
72. Ferdinandy P, Hausenloy DJ, Heusch G, Baxter GF, Schulz R. Interaction of risk factors, comorbidities, and comedications with ischemia/ reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning, and remote conditioning. *Pharmacol Rev*, 2014. 66: 1142–1174
73. Ficker, E., Kuryshv, Y.A., Dennis, A.T., Obejero-Paz, C., Wang, Lu., Hawryluk, P., Wible, B.A., Brown, A.M., Mechanisms of arsenic-induced prolongation of cardiac repolarization. *Mol. Pharmacol.*, 2004, 66, 33–44.
74. Fischer F, Hamann A, Osiewacz HD. Mitochondrial quality control: an integrated network of pathways. *Trends Biochem Sci*, 2012; 37: 284–292
75. Flood EC and Hajjar KA. The annexin A2 system and vascular homeostasis. *Vascul Pharmacol.* 2011; 54:59-67.
76. Frey N., Katus HA., Olson EN, and Hill JA., “Hypertrophy of the heart: a new therapeutic target?” *Circulation*, 2004; vol. 109, no. 13, pp. 1580–1589
77. Frishman WH et al, Cardiovascular toxicity with cancer chemotherapy, *Curr Prob Cancer* (1997); 21(6)
78. Furuse J, Ishii H, Nakachi K, Suzuki E, Shimizu S, Nakajima K. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008;99:159–65.

79. Galabova-Kovacs G, Kolbus A, Matzen D, Meissl K, Piazzolla D, Rubiolo C et al. ERK and beyond: insights from B-Raf and Raf-1 conditional knockouts. *Cell Cycle* (2006). 5: 1514–1518
80. Gao RY, Mukhopadhyay P, Mohanraj R, Wang H, Horvath B, Yin S, Pacher P. Resveratrol attenuates azidothymidine-induced cardiotoxicity by decreasing mitochondrial reactive oxygen species generation in human cardiomyocytes. *Mol Med Rep*, 2011. 4: 151–155
81. Gharib, M. I. and Burnett, A. K. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: current practice and prospects of prophylaxis. *Eur. J. Heart Failure* (2002) 4, 235–242
82. Gilad, S., Meiri, E., Yogev, Y., Benjamin, S., Lebanony, D., Yerushalmi, N., Benjamin, H., Kushnir, M., Cholak, H., Melamed, N. et al. Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS ONE* (2008) 3, e3148
83. Goodman LS, Brunton LL, Chabner B, and Knollmann BC. *Goodman & Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: McGraw-Hill, 2010
84. Goormaghtigh E, Huart P, Praet M, Brasseur R, and Ruyschaert JM. Structure of the adriamycin-cardiolipin complex. Role in mitochondrial toxicity. *Biophys Chem*, 1990, 35: 247–257
85. Gottdiener JS, Appelbaum FR, Ferrans VJ, Deisseroth A, Ziegler J. Cardiotoxicity associated with high-dose cyclophosphamide therapy. *Arch Intern Med* 1981;141:758–63.
86. Greenberg RE, Bahnson RR, Wood D, Childs SJ, Bellingham C, Edson M, Bamberger MH, Steinberg GD, Israel M, Sweatman T, Giantonio B, and O'Dwyer PJ. Initial report on intravesical administration of N-trifluoroacetyl adriamycin- 14-valerate (AD 32) to patients with refractory superficial transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Urology*, 1997, 49: 471–475
87. Gunduz, O., Bakar, C., Simsek, C., Baba, A., Elci, A., Gurleyuk, H., et al., Statistical analysis of death causes (2005–2010) in villages of Simav Plain, Turkey, with high arsenic levels in drinking water supplies. *Arch. Environ. Occup. Health*, 2004, 70(1), 35–46.

88. Guo KK, Ren J. Cardiac overexpression of alcohol dehydrogenase (ADH) alleviates aging-associated cardiomyocyte contractile dysfunction: role of intracellular Ca² cycling proteins. *Aging Cell*, 2006. 5: 259–265
89. Guo R., et al, Hydrogen sulfide attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity by inhibition of the p38 MAPK pathway in H9c2 cells, *International Journal of Molecular Medicine*, (2012), 31: 644-650
90. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* (2000). 100: 57–70
91. Hirano, S., Cui, X., Li, S., Kanno, S., Kobayashi, Y., Hayakawa, T., Shraim, A., Difference in uptake and toxicity of trivalent and pentavalent inorganic arsenic in rat heart microvessel endothelial cells. *Arch. Toxicol.* 2003, 77, 305–312
92. Hirsh J. Risk of thrombosis with lenalidomide and its prevention with aspirin. *Chest* 2007;131:275–7.
93. Hoek JB, Cahill A, Pastorino JG. Alcohol and mitochondria: a dysfunctional relationship. *Gastroenterology*, 2002; 122: 2049–2063
94. Hopenhayn-Rich, C., Browning, S.R., Hertz-Picciotto, I., Ferreccio, C., Peralta, C., Gibb, H., 2000. Chronic arsenic exposure and risk of infant mortality in two areas of Chile. *Environ. Health Perspect.*, 2000. 108, 667.
95. Horie, T., Ono, K., Nishi, H., Nagao, K., Kinoshita, M., Watanabe, S., Kuwabara, Y., Nakashima, Y., Takane-Mori, R., Nishi, E. et al. Acute doxorubicin cardiotoxicity is associated with miR-146a-induced inhibition of the neuregulin-ErbB pathway. *Cardiovasc. Res.* (2010) 87, 656–664
96. Hudson MM, Rai SN, Nunez C, et al. Noninvasive evaluation of late anthracycline cardiac toxicity in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2007;25:3635-3643.
97. Hullinger, T. G., Montgomery, R. L., Seto, A. G., Dickinson, B. A., Semus, H. M., Lynch, J. M., Dalby, C. M., Robinson, K., Stack, C., Latimer, P. A. et al. (2012) Inhibition of miR-15 protects against cardiac ischemic injury. *Circ. Res.* 110, 71–81
98. Ivanova M, Dovinová I, Okruhlicová L. et al., “Chronic cardiotoxicity of doxorubicin involves activation of myocardial and circulating matrix metalloproteinases in rats,” *Acta Pharmacologica Sinica*, 2012;vol. 33, no. 4, pp. 459–469

99. James, K.A., Byers, T., Hokanson, J.E., Meliker, J.R., Zerbe, G.O., Marshall, J.A., Association between lifetime exposure to inorganic arsenic in drinking water and coronary heart disease in Colorado residents. *Environ. Health Perspect.*, 2014, 123,128–134.
100. Joensuu, Heikki. "Acute myocardial infarction after heart irradiation in young patients with Hodgkin's disease." *CHEST Journal* 95.2 (1989): 388-390.
101. Johnson R, Spiegelman B, Hanahan D, Wisdom R. Cellular transformation and malignancy induced by ras require c-jun. *Mol Cell Biol* (1996). 16: 4504–4511
102. Jomova, K., Valko, M., Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 2011. 283, 65–87.
103. Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007;96:1788 –95
104. Kang YJ . Molecular and cellular mechanisms of cardiotoxicity . *Environ Health Perspect* . 2001 ; 109 (suppl 1): 27 – 34
105. Kaplan P, Babusikova E, Lehotsky J, and Dobrota D, “Free radical-induced protein modification and inhibition of Ca²⁺-ATPase of cardiac sarcoplasmic reticulum,” *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2003. vol. 248, no. 1-2, pp. 41–47
106. Karagiannis TC, Lin AJE, Ververis K. et al., “Trichostatin A accentuates doxorubicin-induced hypertrophy in cardiac myocytes,” *Aging*, 2010; vol. 2, no. 10, pp. 659–668
107. Karihtala P, Soini Y. Reactive oxygen species and antioxidant mechanisms in human tissues and their relation to malignancies. *APMIS* 2007;115:81–103
108. Kawaguchi T, Takemura G, Kanamori H et al., “Prior starvation mitigates acute doxorubicin cardiotoxicity through restoration of autophagy in affected cardiomyocytes,” *Cardiovascular Research*, 2012. vol. 96, no. 3, pp. 456–465
109. Kennedy NJ, Davis RJ. Role of JNK in tumor development. *Cell Cycle* (2003). 2: 199–201.
110. Kerbel RS. Antiangiogenic therapy: a universal chemosensitization strategy for cancer? *Science*, 2006; 312: 1171–1175

111. Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, Iliescu C, Patten R, Beahm C, Walters B, Shevtsov S, Pesant S, Clubb FJ, Rosenzweig A., Salomon RN, Van Etten RA, Alroy J, Durand JB, Force T. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med*, 2006; 12: 908–916
112. Kim Y., Ma AG, Kitta K et al., “Anthracycline-induced suppression of GATA-4 transcription factor: implication in the regulation of cardiomyocyte apoptosis,” *Molecular Pharmacology*, 2003. vol. 63, no. 2, pp. 368–377
113. Kobayashi S, Volden P, Timm D, Mao K, Xu X, and Liang Q, “Transcription factor GATA4 inhibits doxorubicin-induced autophagy and cardiomyocyte death,” *The Journal of Biological Chemistry*, 2010. vol. 285, no. 1, pp. 793–804
114. Kohler JJ, Cucoranu I, Fields E, Green E, He S, Hoying A, Russ R, Abuin A, Johnson D, Hosseini SH, Raper CM, Lewis W. Transgenic mitochondrial superoxide dismutase and mitochondrially targeted catalase prevent antiretroviral-induced oxidative stress and cardiomyopathy. *Lab Invest*, 2009; 89: 782–790
115. Kohno M, Pouyssegur J. Targeting the ERK signaling pathway in cancer therapy. *Ann Med* (2006). 38: 200–211.
116. Kolch W. Coordinating ERK/MAPK signalling through scaffolds and inhibitors. *Nat Rev Mol Cell Biol* (2005). 6: 827–837.
117. Kozluca O, Olcay E, Surucu S, Guran Z, Kulaksiz T, and Uskent N. Prevention of doxorubicin induced cardiotoxicity by catechin. *Cancer Lett*, 1996, 99: 1–6
118. Krens SF, Spaink HP, Snaar-Jagalska BE. Functions of the MAPK family in vertebrate-development. *FEBS Lett*, (2006); 580: 4984–4990.
119. Kyriakis JM, Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. *Physiol Rev* (2001);81: 807–869.
120. Lammers RJ, Bloor CM, Kapoor A., *Cancer and the heart*, Springer-Verlag New York Inc. (1986)
121. Landrigan, P.J., Occupational and community exposures to toxic metals: lead, cadmium mercury and arsenic. *West. J. Med.*, 1982, 137, 531–539.

122. Lang CH, Korzick DH. Chronic alcohol consumption disrupts myocardial protein balance and function in aged, but not adult, female F344 rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2014; 306: R23–R33
123. Lavrik IN and Krammer PH, “Regulation of CD95/Fas signaling at the DISC,” *Cell Death and Differentiation*, 2012 vol. 19, no. 1, pp. 36–41
124. Lebrecht D and Walker UA. Role of mtDNA lesions in anthracycline cardiotoxicity. *Cardiovasc Toxicol*, 2007. 7: 108–113
125. Lebrecht D, Kokkori A, Ketelsen UP, Setzer B, and Walker UA. Tissue-specific mtDNA lesions and radical-associated mitochondrial dysfunction in human hearts exposed to doxorubicin. *J Pathol*, 2005 207: 436–444
126. Lebrecht D, Setzer B, Ketelsen UP, Haberstroh J, and Walker UA. Time-dependent and tissue-specific accumulation of mtDNA and respiratory chain defects in chronic doxorubicin cardiomyopathy. *Circulation*, 2003 108: 2423–2429.
127. Lee ER, Kim JY, Kang YJ, Ahn JY, Kim JH, Kim BW et al. Interplay between PI3K/Akt and MAPK signaling pathways in DNA-damaging drug-induced apoptosis. *Biochim Biophys Acta* (2006). 1763: 958–968
128. Lewis W, Simpson JF, Meyer RR. Cardiac mitochondrial DNA polymerase- gamma is inhibited competitively and noncompetitively by phosphorylated zidovudine. *Circ Res*, 1994. 74: 344–348
129. Li SY, Ren J. Cardiac overexpression of alcohol dehydrogenase exacerbates chronic ethanol ingestion-induced myocardial dysfunction and hypertrophy: role of insulin signaling and ER stress. *J Mol Cell Cardiol*, 2008. 44: 992–1001
130. Liaudet L, Calderari B, Pacher P. Pathophysiological mechanisms of catecholamine and cocaine-mediated cardiotoxicity. *Heart Fail Rev*, 2014; 19: 815–824
131. Lim CC, Zuppinger C, Guo X, et al. Anthracyclines induce calpain-dependent titin proteolysis and necrosis in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2004;279:8290-8299
132. Lipshultz, S. E. and Colman, S. D. The use of echocardiography and Holter monitoring in the assessment of anthracycline-treated patients. In *Long Term Complications of Treatment of Children and Adolescents for Cancer*

- (Bricker, J. T., Green, D. M. and D'Angeio, G., eds), Wiley-Liss, Philadelphia (1993), pp. 45–62
133. Liu S, Premont RT and Rockey DC. G-protein-coupled receptor kinase interactor-1 (GIT1) is a new endothelial nitric-oxide synthase (eNOS) interactor with functional effects on vascular homeostasis. *J Biol Chem.* 2012; 287:12309-12320.
 134. Liu, N., Williams, A. H., Kim, Y., McAnally, J., Bezprozvannaya, S., Sutherland, L. B., Richardson, J. A., Bassel-Duby, R. and Olson, E. N. An intragenic MEF2-dependent enhancer directs muscle-specific expression of microRNAs 1 and 133. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2007) 104, 20844–20849
 135. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*, 2011; 342: d1309
 136. Loor G, Kondapalli J, Iwase H, Chandel NW, GB, Guzy R, Vanden Hoek T, Schumacker P. Mitochondrial oxidant stress triggers cell death in simulated ischemia-reperfusion. *Biochim Biophys Acta* 2011;1813(7):1382-1394
 137. Losa JH, Parada Cobo C, Viniegra JG, Sanchez-Arevalo Lobo VJ, Ramon y Cajal S, Sanchez-Prieto R. Role of the p38 MAPK pathway in cisplatin-based therapy. *Oncogene* (2003). 22: 3998–4006
 138. Lowenstein CJ, Padalko E. iNOS (NOS2) at a glance. *J Cell Sci* 2004;117:2865–2867
 139. Lu L, Wu W, Yan J, Li X, Yu H, and Yu X, “Adriamycin induced autophagic cardiomyocyte death plays a pathogenic role in a rat model of heart failure,” *International Journal of Cardiology*, 2009. vol. 134, no. 1, pp. 82–90
 140. Luo, X., Lin, H., Pan, Z., Xiao, J., Zhang, Y., Lu, Y., Yang, B. and Wang, Z. Down-regulation of miR-1/miR-133 contributes to re-expression of pacemaker channel genes HCN2 and HCN4 in hypertrophic heart. *J. Biol. Chem.* (2008) 283, 20045–20052
 141. Lyu YL, Kerrigan JE, Lin CP, et al. Topoisomerase IIbeta mediated DNA double-strand breaks: implications in doxorubicin cardiotoxicity and prevention by dexrazoxane. *Cancer Res* 2007;67:8839–46.

142. Ma H, Jones KR, Guo R, Xu P, Shen Y, Ren J. Cisplatin compromises myocardial contractile function and mitochondrial ultrastructure: role of endoplasmic reticulum stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2010 37: 460–465.
143. Mackay B, Ewer M, Carrasco C, et al: Assessment of anthracycline cardiomyopathy by endomyocardial biopsy. *Ultrastruct Pathol*, 1994 18:203-211
144. Mann DL and Spinale FG, “Activation of matrix metalloproteinases in the failing human heart: breaking the tie that binds,” *Circulation*, 1998, vol. 98, no. 17, pp. 1699–1702
145. Manna, P., Sinha, M., Sil, P.C., Arsenic-induced oxidative myocardial injury: protective role of arjunolic acid. *Arch. Toxicol.* 2008. 82, 137–149.
146. Mates JM, Sanchez-Jimenez FM. Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy. *Int J Biochem Cell Biol* 2000;32:157–170.
147. Mathew R, Karp CM, Beaudoin B, Vuong N, Chen G, Chen HY, Bray K, Reddy A, Bhanot G, Gelinas C, Dipaola RS, Karantza-Wadsworth V, White E. Autophagy suppresses tumorigenesis through elimination of p62. *Cell* 2009;137:1062–1075
148. Maurea N. et al, Pathophysiology of cardiotoxicity from target therapy and angiogenesis inhibitors, *J Cardiovasc Med* 2016, 17 (suppl 1):e19–e26
149. McCain ML, Yuan H, Pasqualini FS, Campbell PH, and Parker KK, “Matrix elasticity regulates the optimal cardiac myocyte shape for contractility,” *American Journal of Physiology—Heart and Circulatory Physiology*, 2014; vol. 306, no. 11, pp. H1525–H1539
150. Medrano, M.A.J., Boix, R., Pastor-Barriuso, R., Palau, M., Damián, J., Ramis, R., et al., Arsenic in public water supplies and cardiovascular mortality in Spain. *Environ. Res.* 2010. 110, 448–454.
151. Michael, A., Bajracharya, S. D., Yuen, P. S., Zhou, H., Star, R. A., Illei, G. G. and Alevizos, I., Exosomes from human saliva as a source of microRNA biomarkers. *Oral Dis.*, (2010); 16, 34–38
152. Miller KD, Sweeney CJ, Sledge GW Jr. Redefining the target: chemotherapeutics as antiangiogenics. *J Clin Oncol* 2001; 19:1195–1206.

153. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, and Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*, 2004, 56: 185–229
154. Minotti G., Cairo G., and Monti E., “Role of iron in anthracycline cardiotoxicity: new tunes for an old song?” *The FASEB Journal*, 1999 vol. 13, no. 2, pp. 199–212
155. Minotti G., Recalcati S., Menna P., Salvatorelli E., Corna G., and Cairo G., “Doxorubicin cardiotoxicity and the control of iron metabolism: quinone-dependent and independent mechanisms,” *Methods in Enzymology*, 2004, vol. 378, pp. 340–361.
156. Minotti G., Ronchi R., Salvatorelli E., Menna P., and Cairo G., “Doxorubicin irreversibly inactivates iron regulatory proteins 1 and 2 in cardiomyocytes: evidence for distinct metabolic pathways and implications for iron-mediated cardiotoxicity of antitumor therapy,” *Cancer Research*, 2001, vol. 61, no. 23, pp. 8422– 8428.
157. Mir O, Mouthon L, Alexandre J, et al. Bevacizumab-induced cardiovascular events: a consequence of cholesterol emboli syndrome? *J Natl Cancer Inst* 2007;99:85– 6.
158. Mirza AM, Gysin S, Malek N, Nakayama K, Roberts JM, McMahon M. Cooperative regulation of the cell division cycle by the protein kinases RAF and AKT. *Mol Cell Biol* (2004). 24: 10868–10881
159. Mitchell, P. S., Parkin, R. K., Kroh, E. M., Fritz, B. R., Wyman, S. K., Pogosova-Agadjanyan, E. L., Peterson, A., Noteboom, J., O’Briant, K. C., Allen, A. et al., Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2008) 105, 10513–10518
160. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002–2012
161. Monwarul Islam, A.K.M., Majumder, A.A.S., Coronary artery disease in Bangladesh: a review. *Indian Heart J.* 2013. 65 (4), 424–435
162. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115–24.
163. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and

- platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24: 16–24.
164. Mouli S., Nanayakkara GR, Fu R. et al., “The role of frataxin in doxorubicin-mediated cardiac hypertrophy,” *The FASEB Journal*, 2004 vol. 28, no. 1, supplement 648.6
165. Muindi JR, Sinha BK, Gianni L, and Myers CE. Hydroxyl radical production and DNA damage induced by anthracycline-iron complex. *FEBS Lett*, 1984. 172: 226–230
166. Mukhopadhyay P, Batkai S, Rajesh M, Czifra N, Harvey-White J, Hasko G, Zsengeller Z, Gerard NP, Liaudet L, Kunos G, Pacher P. Pharmacological inhibition of CB1 cannabinoid receptor protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50: 528–536.
167. Mukhopadhyay P, Horvath B, Zsengeller Z, Zielonka J, Tanchian G, Holovac E, Kechrid M, Patel V, Stillman IE, Parikh SM, Joseph J, Kalyanaraman B, Pacher P. Mitochondrial-targeted antioxidants represent a promising approach for prevention of cisplatin-induced nephropathy. *Free Radic Biol Med*, 2012; 52: 497–506
168. Mukhopadhyay P, Rajesh M, Yoshihiro K, Hasko G, Pacher P. Simple quantitative detection of mitochondrial superoxide production in live cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007; 358: 203–208
169. Mukhopadhyay P., Rajesh M., B’atkai S. et al., “Role of superoxide, nitric oxide, and peroxynitrite in doxorubicin-induced cell death in vivo and in vitro,” *The American Journal of Physiology: Heart and Circulatory Physiology*, 2009;vol. 296, no. 5, pp. H1466–H1483
170. Murphy LO, MacKeigan JP, Blenis J. A network of immediate early gene products propagates subtle differences in mitogen-activated protein kinase signal amplitude and duration. *Mol Cell Biol* (2004). 24: 144–153.
171. Murphy LO, Smith S, Chen RH, Fingar DC, Blenis J. Molecular interpretation of ERK signal duration by immediate early gene products. *Nat Cell Biol* (2002). 4: 556–564.
172. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*, 2009, 417: 1–13

173. Muthumani, M., Prabu, S.M., Silibinin potentially attenuates arsenic-induced oxidative stress mediated cardiotoxicity and dyslipidemia in rats. *Cardiovasc.Toxicol.* 2013. 14, 83–97.
174. Mylonas C and Kouretas D, “Lipid peroxidation and tissue damage,” *In Vivo*, 1999 vol. 13, no. 3, pp. 295–309
175. Nathan C, Xie QW. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J Biol Chem* 1994;269:13725–13728.
176. Negro A, Brar BK, Lee KF. Essential roles of Her2/erbB2 in cardiac development and function. *Recent Prog Horm Res*, 2004; 59: 1–12
177. Nicoli, S., Standley, C., Walker, P., Hurlstone, A., Fogarty, K. E. and Lawson, N. D. MicroRNA-mediated integration of haemodynamics and VEGF signalling during angiogenesis. *Nature* (2010) 464, 1196–1200
178. Nishi, H., Ono, K., Iwanaga, Y., Horie, T., Nagao, K., Takemura, G., Kinoshita, M., Kuwabara, Y., Mori, R. T., Hasegawa, K. et al. MicroRNA-15b modulates cellular ATP levels and degenerates mitochondria via Arl2 in neonatal rat cardiac myocytes. *J. Biol. Chem.* (2010) 285, 4920–4930
179. Ohkura K, Lee JD, Shimizu H, Nakano A, Uzui H, Horikoshi M, Fujibayashi Y, Yonekura Y, and Ueda T. Mitochondrial complex I activity is reduced in latent adriamycin-induced cardiomyopathy of rat. *Mol Cell Biochem*, 2003. 248: 203–208
180. Oliveira PJ and Wallace KB. Depletion of adenine nucleotide translocator protein in heart mitochondria from doxorubicin-treated rats—relevance for mitochondrial dysfunction. *Toxicology*, 2006, 220: 160–168
181. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al. Phase IIb multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:3109–15.
182. Pai VB , Nahata MC . Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention . *Drug Saf* . 2000 ; 22 (4) : 263 – 302
183. Pan SS and Bachur NR. Xanthine oxidase catalyzed reductive cleavage of anthracycline antibiotics and free radical formation. *Mol Pharmacol*, 1980. 17: 95–99
184. Panis, C., et al. "Oxidative stress and hematological profiles of advanced breast cancer patients subjected to paclitaxel or doxorubicin chemotherapy." *Breast cancer research and treatment* 133.1 (2012): 89-97.

185. Patane S. Cardiotoxicity: cisplatin and long-term cancer survivors. *Int J Cardiol*, 2014; 175: 201–202
186. Perbellini, R., Greco, S., Sarra-Ferraris, G., Cardani, R., Capogrossi, M. C., Meola, G. and Martelli, F. Dysregulation and cellular mislocalization of specific miRNAs in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul. Disord.* (2011) 21, 81–88
187. Perez EA, Rodeheffer R. Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol.* 2004;22:322-329.
188. Perry, Michael C. "Effects of chemotherapy on the heart." *Cancer and the Heart.* Springer New York, 1986. 223-226.
189. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, and Barni S. Neoadjuvant chemotherapy and concomitant trastuzumab in breast cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *Anticancer Drugs*, 2011. 22: 128–135
190. Pigram WJ, Fuller W, and Hamilton LD. Stereochemistry of intercalation: interaction of daunomycin with DNA. *Nat New Biol*, 1972. 235: 17–19
191. Procopio G, Verzoni E, Gevorgyan A, et al. Safety and activity of sorafenib in different histotypes of advanced renal cell carcinoma. *Oncology* 2007;73:204 –9.
192. Pulido, M.D., Parrish, A.R., Metal-induced apoptosis: mechanisms. *Mutat. Res.* 2003. 533, 227–241.
193. Raghu, K.G., Cherian, O.L., Characterization of cytotoxicity induced by arsenic trioxide (a potent anti-APL drug) in rat cardiac myocytes. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 23, 61–68. Raghu, K.G., Yadav, G.K., Singh, R., Prathapan, A., Sharma, S., Bhadauria, S., 2009. Evaluation of adverse cardiac effects induced by arsenic trioxide, a potent anti-APL drug. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2009. 28, 241–252.
194. Rahman, M., Sohel, N., Yunus, M., Chowdhury, M.E., Hore, S.K., Zaman, K., et al., Increased childhood mortality and arsenic in drinking water in Matlab Bangladesh: a population-based cohort study. *PLOS ONE* 2013. 8, e55014.

195. Rainbolt TK, Saunders JM, Wiseman RL. Stress-responsive regulation of mitochondria through the ER unfolded protein response. *Trends Endocrinol Metab*, 2014. 25: 528–537
196. Rajkumar SV, Hayman SR, Lacy MQ, et al. Combination therapy with lenalidomide plus dexamethasone (Rev/Dex) for newly diagnosed myeloma. *Blood* 2005;106:4050–3.
197. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:2505–12
198. Ratnaike, R.N., Acute and chronic arsenic toxicity. *Postgrad. Med. J.* 2003. 79,391–396.
199. Ray A, Ray S, Koner BC. Hypertension, cancer and angiogenesis: relevant epidemiological and pharmacological aspects. *Indian J Pharmacol* 2004;36:341–7.
200. Ray G, Husain SA. Oxidants, antioxidants and carcinogenesis. *Indian J Exp Biol* 2002;40:1213–1232.
201. Reuter, Simone, et al. "Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?." *Free Radical Biology and Medicine* (2010): 49.11 1603-1616.
202. Richardson PG, Blood E, Mitsiades CS, et al. A randomized phase 2 study of lenalidomide therapy for patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood* 2006;108:3458–64.
203. Riechelmann RP, Chin S, Wang L, et al. Sorafenib for metastatic renal cancer: the Princess Margaret experience. *Am J Clin Oncol* 2008;31:182–7.
204. Riezzo I, Fiore C, De Carlo D, Pascale N, Neri M, Turillazzi E, Fineschi V. Side effects of cocaine abuse: multiorgan toxicity and pathological consequences. *Curr Med Chem*, 2012; 19: 5624–5646
205. Rodeghiero F, Elice F. Thalidomide and thrombosis. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003;33 Suppl 1:15– 8
206. Rossato LG, Costa VM, Vilas-Boas V, de Lourdes Bastos M, Rolo A, Palmeira C, Remiao F. Therapeutic concentrations of mitoxantrone elicit energetic imbalance in H9c2 cells as an earlier event. *Cardiovasc Toxicol*, 2013; 13: 413–425

207. Sabri A, Hughie HH, and Lucchesi PA, "Regulation of hypertrophic and apoptotic signaling pathways by reactive oxygen species in cardiac myocytes," *Antioxidants and Redox Signaling*, 2003, vol. 5, no. 6, pp. 731–740
208. Sane DC, Anton L, Brosnihan KB. Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis* 2004;7:193–201.
209. Sawyer DB, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, and Lim CC, "Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardioprotection?" *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2010. vol. 53, no. 2, pp. 105–113
210. Schaeffer HJ, Weber MJ. (1999). Mitogen-activated protein kinases: specific messages from ubiquitous messengers. *Mol Cell Biol* 19: 2435–2444
211. Schetter AJ, Heegaard NH, Harris CC. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. *Carcinogenesis* 31:37–49.
212. Schimmel KJM, Richel DJ, van den Brink RBA, and H, "Complications of treatment: cardiotoxicity of cytotoxic drugs," *Cancer Treatment Reviews*, 2004. vol. 30, pp. 181–191
213. Schmidt, M., Paes, K., De Mazière, A., Smyczek, T., Yang, S., Gray, A., French, D., Kasman, I., Klumperman, J., Rice, D. S. and Ye, W. EGFL7 regulates the collective migration of endothelial cells by restricting their spatial distribution. *Development* (2007) 134, 2913–2923
214. Seidman A , Hudis C , Pierri MK , et al . Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience . *J Clin Oncol* . 2002 ; 20 (5) : 1215 – 1221
215. Serrano J, Palmeira CM, Kuehl DW, and Wallace KB. Cardioselective and cumulative oxidation of mitochondrial DNA following subchronic doxorubicin administration. *Biochim Biophys Acta*, 1999 1411: 201–205
216. Shenouda SK, Lord KC, McIlwain E, Lucchesi PA, Varner KJ. Ecstasy produces left ventricular dysfunction and oxidative stress in rats. *Cardiovasc Res*, 2008; 79: 662–670
217. Siegel R, Naishadham D, and Jemal A. Cancer statistics, *CA Cancer J Clin*, 2012 62: 10–29

218. Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 1998;339:900-905
219. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA*, 2007; 298: 1189–1195
220. Sishi BJN, Loos B, van Rooyen J, and Engelbrecht AM, “Autophagy upregulation promotes survival and attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity,” *Biochemical Pharmacology*, 2013. vol. 85, no. 1, pp. 124–134
221. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 2001; 344:783–792
222. Smuder AJ, Kavazis AN, Min K, and Powers SK, “Doxorubicin-induced markers of myocardial autophagic signaling in sedentary and exercise trained animals,” *Journal of Applied Physiology*, 2013. vol. 115, no. 2, pp. 176–185
223. Spallarossa P., Altieri P., Garibaldi S. et al., “Matrix metalloproteinase- 2 and -9 are induced differently by doxorubicin in H9c2 cells: the role of MAP kinases and NAD(P)H oxidase,” *Cardiovascular Research*, 2006; vol. 69, no. 3, pp. 736–745, 2006
224. Spreuwel AV, Bax N, and Bouten C, “The relevance of extracellular matrix structure and composition in engineering the diseased cardiac microenvironment,” *Tissue Engineering & Modeling*, 2014;vol. 2, no. 1
225. Srivastava, S., Chen, Y., Barchowsky, A., Arsenic and cardiovascular disease. *Toxicol. Sci.* 2009. 107, 312–323
226. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *JAMA*, 1991. 266:1672–1677
227. Sterba M, Popelova O, Lenco J, Fucikova A, Breckova E, Mazurova Y, Jirkovsky E, Simunek T, Adamcova M, Micuda S, Stulik J, and Gersl V. Proteomic insights into chronic anthracycline cardiotoxicity. *J Mol Cell Cardiol*, 2011. 50: 849–862
228. Sterba M., Popelova O., Vavrova A, Jirovsky J et al, Oxidative Stress, Redox Signaling, and Metal Chelation in Anthracycline Cardiotoxicity and

229. Suematsu N., Tsutsui H., Wen J. et al., "Oxidative stress mediates tumor necrosis factor- α -induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in cardiac myocytes," *Circulation*, 2003. vol. 107, no.10, pp. 1418–1423
230. Sumi, D., Sasaki, T., Miyataka, H., Himeno, S., Rat H9c2 cardiac myocytes are sensitive to arsenite due to a modest activation of transcription factor Nrf2. *Arch.Toxicol*, 2011. 85, 1509–1516.
231. Sun X., Zhou Z., and Kang YJ, "Attenuation of doxorubicin chronic toxicity in metallothionein-overexpressing transgenic mouse heart," *Cancer Research*, 2001;vol. 61, no. 8, pp. 3382–3387
232. Suter TM, Cook-Bruns N, Barton C: Cardiotoxicity associated with trastuzumab (Herceptin) therapy in the treatment of metastatic breast cancer. *The Breast* (2004) 13:173-183
233. Swain SM, Vici P: The current and future role of dexrazoxane as a cardioprotectant in anthracycline treatment: Expert panel review. *J Cancer Res Clin Oncol* (2004) 130:1-7
234. Swain SM, Whaley FS, and Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*, 2003 97: 2869–2879
235. Takahashi SS, Denvir MA, Harder L et al., "Effects of in vitro and in vivo exposure to doxorubicin (adriamycin) on caffeine-induced Ca²⁺ release from sarcoplasmic reticulum and contractile protein function in 'chemically-skinned' rabbit ventricular trabeculae," *Japanese Journal of Pharmacology*, 1998. vol. 76, no. 4, pp. 405–413
236. Takemura G. and Fujiwara H., "Doxorubicin-induced cardiomyopathy from the cardiotoxic mechanisms to management," *Progress in Cardiovascular Diseases*, 2007 vol. 49, no. 5, pp.330–352
237. Tan C, Tasaka H, Yu KP, Murphy ML, and Karnofsky DA. Daunomycin, an antitumor antibiotic, in the treatment of neoplastic disease. Clinical evaluation with special reference to childhood leukemia. *Cancer*, 1967 20: 333–353
238. Tan Y, Li X, Prabhu SD, Brittan KR, Chen Q, Yin X, McClain CJ, Zhou Z, Cai L. Angiotensin II plays a critical role in alcohol-induced cardiac

- nitritative damage, cell death, remodeling, and cardiomyopathy in a protein kinase C/nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent manner. *J Am Coll Cardiol*, 2012; 59: 1477–1486
239. Theil E.C., Eichorn G.L., and Marzili L., “Ferritin: structure, function and regulation in iron binding proteins without cofactors and sulfur clusters,” *Annual Review of Biochemistry*, 1987, vol. 56, pp. 289–315.
240. Thorn C.F., Oshiro C., Marsh S. et al., “Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects,” *Pharmacogenetics and Genomics*, (2011) vol. 21, no. 7, pp. 440–446
241. Thum, T., Gross, C., Fiedler, J., Fischer, T., Kissler, S., Bussen, M., Galuppo, P., Just, S., Rottbauer, W., Frantz, S. et al. MicroRNA-21 contributes to myocardial disease by stimulating MAP kinase signalling in fibroblasts. *Nature* (2008) 456, 980–984
242. Tokarska-Schlattner M, Wallimann T, and Schlattner U. Multiple interference of anthracyclines with mitochondrial creatine kinases: preferential damage of the cardiac isoenzyme and its implications for drug cardiotoxicity. *Mol Pharmacol*, 2002. 61: 516–523
243. Tokarska-Schlattner M, Zaugg M, Zuppinger C, Wallimann T, and Schlattner U. New insights into doxorubicin-induced cardiotoxicity: the critical role of cellular energetics. *J Mol Cell Cardiol*, 2006. 41: 389–405
244. Tomiyama K, Funada M. Cytotoxicity of synthetic cannabinoids on primary neuronal cells of the forebrain: the involvement of cannabinoid CB1 receptors and apoptotic cell death. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014; 274: 17–23
245. Torii S, Yamamoto T, Tsuchiya Y, Nishida E. ERK MAP kinase in G cell cycle progression and cancer. *Cancer Sci* (2006). 97: 697–702
246. Tseng, C.H., Cardiovascular disease in arsenic-exposed subjects living in the arseniasis-hyperendemic areas in Taiwan. *Atherosclerosis*, 2008. 199, 12–18.
247. Uhm JS, Youn HJ, Park CS, et al. Comparison of adriamycin-induced cardiomyopathy in normotensive rats and spontaneously hypertensive rats. *J Korean Soc Hypertens J* 2006;12:23-30.
248. Untch M, Himsl I, Kahlert S, Lueck HJ, Eidtmann H, Du Bois A, Meerpohl HG, Thomssen C, Harbeck N, Jackisch C, Kreienberg R, Emons G, Wallwiener D, Wiese W, Schaller G, Kuhn W, Muscholl M, Pauschinger M,

- Langer B. Anthracycline and trastuzumab in breast cancer treatment. *Oncology (Williston Park)* , 2004; 18: 59–64
249. Vacchi-Suzzi, C., Bauer, Y., Berridge, B. R., Bongiovanni, S., Gerrish, K., Hamadeh, H. K., Letzkus, M., Lyon, J., Moggs, J., Paules, R. S. et al. Perturbation of microRNAs in rat heart during chronic doxorubicin treatment. *PLoS ONE* (2012) 7,e40395
250. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* 2004;266:37–56.
251. van Heeckeren WJ , Sanborn SL , Narayan A , et al . Complications from vascular disrupting agents and angiogenesis inhibitors: aberrant control of hemostasis and thrombosis . *Curr Opin Hematol* . 2007 ; 14 (5): 468 – 480
252. Van Herreweghe F, Festjens N, Declercq W, and Vandenabeele P, “Tumor necrosis factor-mediated cell death: to break or to burst, that’s the question,” *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2010. vol. 67, no. 10, pp. 1567–1579
253. van Rooij, E., Sutherland, L. B., Liu, N., Williams, A. H., McAnally, J., Gerard, R. D., Richardson, J. A. and Olson, E. N. A signature pattern of stress-responsive microRNAs that can evoke cardiac hypertrophy and heart failure. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2006) 103, 18255–18260
254. van Rooij, E., Sutherland, L. B., Thatcher, J. E., DiMaio, J. M., Naseem, R. H., Marshall, W. S., Hill, J. A. and Olson, E. N. Dysregulation of microRNAs after myocardial infarction reveals a role of miR-29 in cardiac fibrosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* (2008) 105, 13027–13032
255. van, R. E., Quiat, D., Johnson, B. A., Sutherland, L. B., Qi, X., Richardson, J. A., Kelm, Jr, R. J. and Olson, E. N. A family of microRNAs encoded by myosin genes governs myosin expression and muscle performance. *Dev. Cell* (2009) 17, 662–673
256. van, R. E., Sutherland, L. B., Qi, X., Richardson, J. A., Hill, J. and Olson, E. N. Control of stress-dependent cardiac growth and gene expression by a microRNA. *Science*, (2007) 316, 575–579
257. Vanden Hoek TL, Qin Y, Wojcik KR, Li CQ, Shao ZH, Anderson T, Becker LB, Hamann KJ. Reperfusion, not simulated ischemia, initiates

- intrinsic apoptosis injury in chick cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284(1):H141-H150.
258. Varga ZV, Ferdinandy P., Liaudet L. and Pacher P., Drug-induced mitochondrial dysfunction and cardiotoxicity, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015; 309: H1453–H1467
259. Varga ZV, Giricz Z, Liaudet L, Hasko G, Ferdinandy P, Pacher P. Interplay of oxidative, nitrosative/nitrative stress, inflammation, cell death and autophagy in diabetic cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta*, 2014; 1852: 232–242
260. Vasan, R. S., Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. *Circulation*, (2006) 113, 2335–2362
261. Vendemiale G, Grattagliano I, Altomare E, Serviddio G, Portincasa P, Prigigallo F, Palasciano G. Mitochondrial oxidative damage and myocardial fibrosis in rats chronically intoxicated with moderate doses of ethanol. *Toxicol Lett*, 2001; 123: 209–216
262. Vergeade A, Mulder P, Vendeville C, Ventura-Clapier R, Thuillez C, Monteil C. Xanthine oxidase contributes to mitochondrial ROS generation in an experimental model of cocaine-induced diastolic dysfunction. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012; 60: 538–543
263. Veronese ML, Mosenkis A, Flaherty KT, et al. Mechanisms of hypertension associated with BAY 43-9006. *J Clin Oncol* 2006;24:1363–9.
264. Volkano, M., Morris, H., Cronin, M.T.D., Metals toxicity and oxidative stress. *Curr. Med. Chem.* 2005. 12, 1161–1208.
265. Waldeck W, Mueller G, Wiessler M, Brom M, Tóth K, Braun K. Autofluorescent Proteins as Photosensitizer in Eukaryotes. *Int J Med Sci* 2009; 6(6):365-373. doi:10.7150/ijms.6.365
266. Wallace KB. Doxorubicin-induced cardiac mitochondrionopathy. *Pharmacol Toxicol*, 2003 93: 105–115
267. Wang JX, Zhang XJ, Feng C, Sun T, Wang K, Wang Y, Zhou LY and Li PF. MicroRNA-532-3p regulates mitochondrial fission through targeting apoptosis repressor with caspase recruitment domain in doxorubicin cardiotoxicity. *Cell Death Dis.* 2015; 6:e1677.
268. Wang, J., Song, Y., Zhang, Y., Xiao, H., Sun, Q., Hou, N., Guo, S., Wang, Y., Fan, K., Zhan, D. et al. Cardiomyocyte overexpression of miR-27b

- induces cardiac hypertrophy and dysfunction in mice. *Cell Res.* (2012) 22, 516–527
269. Wang, M., Sun, G., Wu, P., Chen, R., Yao, F., Qin, M., Luo, Y., Sun, H., Zhang, Q., Dong, X., Sun, X., 2013. Salvianolic acid B prevents arsenic trioxide-induced cardiotoxicity in vivo and enhances its anticancer activity in vitro. *Evid. Based Complement. Alternat. Med* 2013, 759483.
270. Wang, Xiu-Yu, et al. "Hydrogen sulfide protects H9c2 cells against doxorubicin-induced cardiotoxicity through inhibition of endoplasmic reticulum stress." *Molecular and cellular biochemistry* 363.1-2 (2012): 419-426.
271. Watts RG, Severe and Fatal Anthracycline Cardiotoxicity at Cumulative Doses Below 400 mg/m²: Evidence for Enhanced Toxicity With Multiagent Chemotherapy, *Am J Hematol* (1991), 36: 217-218
272. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133–42.
273. Webster, K.A., Mitochondrial membrane permeabilization and cell death during myocardial infarction: roles of calcium and reactive oxygen species. *FutureCardiol.* 2012. 8, 863–884.
274. Weinstein DM, Mihm MJ, and Bauer JA. Cardiac peroxynitrite formation and left ventricular dysfunction following doxorubicin treatment in mice. *J Pharmacol Exp Ther*, 2000, 294: 396–401
275. Wellbrock C, Karasarides M, Marais R. The RAF proteins take centre stage. *Nat Rev Mol Cell Biol* (2004). 5: 875–885
276. Weston CR, Davis RJ. The JNK signal transduction pathway. *Curr Opin Genet Dev* (2002). 12: 14–21
277. Wiebelhaus JM, Poklis JL, Poklis A, Vann RE, Lichtman AH, Wise LE. Inhalation exposure to smoke from synthetic “marijuana” produces potent cannabimimetic effects in mice. *Drug Alcohol Depend*, 2012, 126: 316–323
278. Will Y, Dykens JA, Nadanaciva S, Hirakawa B, Jamieson J, Marroquin LD, Hynes J, Patyna S, Jessen BA. Effect of the multitargeted tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, sunitinib, and sorafenib on mitochondrial function in isolated rat heart mitochondria and H9c2 cells. *Toxicol Sci*, 2008; 106: 153–161

279. Wouters KA, Kremer LC, Miller TL, Herman EH, Lipshultz SE. Protecting against anthracycline-induced myocardial damage: a review of the most promising strategies. *Br J Haematol* 2005;131:561–78
280. Xia, L., Zhang, D., Du, R., Pan, Y., Zhao, L., Sun, S., Hong, L., Liu, J. and Fan, D. miR-15b and miR-16 modulate multidrug resistance by targeting BCL2 in human gastric cancer cells. *Int. J. Cancer* (2008) 123, 372–379
281. Xie QW, Kashiwabara Y, Nathan C. Role of transcription factor NF-kappa B/Rel in induction of nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1994;269:4705–4708
282. Xu X, Chen K, Kobayashi S, Timm D, and Liang Q, “Resveratrol attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte death via inhibition of p70 S6 kinase 1-mediated autophagy,” *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2012. vol. 341, no. 1, pp. 183–195
283. Xu X, Persson HL, Richardson DR. Molecular pharmacology of the interaction of anthracyclines with iron. *Mol Pharmacol.* 2005;68(2):261–271
284. Yamanaka, K., Okada, S., Introduction of lung-specific DNA damage by metabolically methylated arsenic via the production of free radicals. *Environ. Health Perspect.* 1994. 102, 37–40.
285. Yeh ETH, Bickford CL, Cardiovascular Complications of Cancer Therapy Incidence, Pathogenesis, Diagnosis, and Management, *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2231–47
286. Yen HC, Oberley TD, Gairola CG, Szweda LI, and St Clair DK. Manganese superoxide dismutase protects mitochondrial complex I against adriamycin-induced cardiomyopathy in transgenic mice. *Arch Biochem Biophys*, 1999. 362: 59–66
287. Yoon S, Seger R. The extracellular signal-regulated kinase: multiple substrates regulate diverse cellular functions. *Growth Factors* (2006).24: 21–44
288. Yuan, Y., Marshall, G., Ferreccio, C., Steinmaus, C., Selvin, S., Liaw, J., et al., Acute myocardial infarction mortality in comparison with lung and bladder cancer mortality in arsenic-exposed region II of Chile from 1950 to 2000. *Am. J. Epidemiol.* 2007, 166, 1381–1391.
289. Yusuf SW, Razeghi P, Yeh ET. The diagnosis and management of cardiovascular disease in cancer patients. *Curr Probl Cardiol* 2008; 33:163–96

290. Zangari M , Elice F , Fink L , Tricot G . Thrombosis in multiple myeloma . *Expert Rev Anticancer Ther* . 2007 ; 7 (3): 307 – 315
291. Zarubin T, Han J. Activation and signaling of the p38 MAP kinase pathway. *Cell Res* (2005). 15: 11–18
292. Zhang RH, Gao JY, Guo HT, Scott GI, Eason AR, Wang XM, Ren J. Inhibition of CYP2E1 attenuates chronic alcohol intake-induced myocardial contractile dysfunction and apoptosis. *Biochim Biophys Acta*, 2013. 1832: 128–141
293. Zhang Y, Meng C, Zhang X et al., “Ophiopogonin D attenuates doxorubicin-induced autophagic cell death by relieving mitochondrial damage in vitro and in vivo,” *The Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*, 2014. vol. 352, no. 1, pp. 166–174
294. Zhang Y, Qi H, Taylor R, Xu W, Liu LF, Jin S. The role of autophagy in mitochondria maintenance: characterization of mitochondrial functions in autophagy-deficient *S. cerevisiae* strains. *Autophagy* 2007;3:337–346
295. Zhao X, Feng T, Chen H, Shan H, Zhang Y, Lu Y, Yang B. Arsenic trioxide-induced apoptosis in H9c2 cardiomyocytes: implications in cardiotoxicity. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2008. 102: 419–425
296. Zhao Y., McLaughlin D., Robinson E. et al., “Nox2 NADPH oxidase promotes pathologic cardiac remodeling associated with doxorubicin chemotherapy,” *Cancer Research*, 2010;vol. 70, no. 22, pp. 9287–9297, 2010
297. Zhao, X.Y., Li, G.Y., Liu, Y., Chai, L.M., Chen, J.X., Zhang, Y., Du, Z.M., Lu, Y.J., Yang,B.F.,. Resveratrol protects against arsenic trioxide induced cardiotoxicity in vitro and in vivo. *Br. J. Pharmacol.* 2008, 154, 105–113.
298. Zonder JA, Barlogie B, Durie BG, McCoy J, Crowley J, Hussein MA. Thrombotic complications in patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with lenalidomide and dexamethasone: benefit of aspirin prophylaxis. *Blood* 2006;108:403
299. Zsengeller ZK, Ellezian L, Brown D, Horvath B, Mukhopadhyay P, Kalyanaraman B, Parikh SM, Karumanchi SA, Stillman IE, Pacher P. Cisplatin nephrotoxicity involves mitochondrial injury with impaired tubular mitochondrial enzyme activity. *J Histochem Cytochem*, 2012. 60: 521–529

300. Zver S , Zadnik V , Bunc M , Rogel P , Cernelc P , Kozelj M . Cardiac toxicity of high-dose cyclophosphamide in patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation . Int J Hematol . 2007 ; 85 (5): 408 – 414