



ONDERZOEK DOOR HET FONDS GESUBSIDIEERD

Is cardiotoxiciteit van chemotherapie voorspelbaar?

| Dr. Jean-Marie Segers, medisch journalist

Sommige chemotherapeutica zoals anthracyclinederivaten kunnen gepaard gaan met ernstige cardiotoxiciteit. In vitro onderzoek met myocyten afkomstig uit pluripotente stamcellen kan wellicht de toxische werking van deze medicatie op de spiercellen van het hart voorspellen. Dat blijkt uit een doctoraatsstudie van Johanna Jacobs, uitgevoerd door de dienst cardiologie van het UZ Leuven, onder supervisie van Prof. Stefan Janssens en Prof. Lucas Van Aelst.

De jongste decennia worden steeds meer kankers chemotherapeutisch behandeld, met een significante verlenging van de levensverwachting als gevolg. Jammer genoeg zijn deze behandelingen niet van ernstige bijwerkingen gespaard, zowel op korte als op langere termijn.

Cardiovasculaire complicaties zijn de meest gevreesde, omdat ze soms levensbedreigend zijn en omdat de chemotherapie hierdoor vroegtijdig dient gestopt te worden. Daarbij komt dat sommige bijwerkingen slechts enkele jaren na de oncologische behandeling optreden.

In elk geval blijkt dat er onder de patiënten een grote interindividuele variatie is met betrekking tot de cardiotoxiciteit. Sommige patiënten vertonen slechts lichte bijwerkingen, terwijl andere een ernstige tot zeer ernstige pathologie vertonen, zodat zelfs als ultieme behandeling een harttransplantatie moet worden uitgevoerd.

Waarom de cardiotoxiciteit bij sommige patiënten eerder gering is en bij andere veel meer uitgesproken, is wellicht genetisch bepaald. Anderzijds zorgt het succes van de kankerbehandeling er voor dat de patiënten die ze hebben ondergaan steeds ouder worden en vaker onderhevig zijn aan leeftijdsgerateerde cardiovasculaire pathologie. Voor de multidisciplinaire aanpak van deze kankerpatiënten vormen deze synchrone en metachrone cardiovasculaire comorbiditeiten een nieuwe en belangrijke uitdaging.

Ernstige cardiotoxische bijwerkingen

Kankerbehandelingen kunnen allerlei cardiovasculaire bijwerkingen veroorzaken, maar cardiotoxiciteit, met aantasting van de linkerventrielfunctie is wellicht de belangrijkste.

Deze bijwerking treedt vooral op met *anthracyclines*, zoals doxorubicine, epirubicine en idarubicine, maar komt ook voor met recent ontwikkelde producten zoals trastuzumab, *proteasome-*

Bijna 5% van de patiënten die met doxorubicine worden behandeld, loopt risico op hartcomplicaties.



inhibitoren en inhibitoren van tyrosinekinase.

Anthracyclinederivaten zoals doxorubicine worden vooral gebruikt bij de behandeling van borst- en hematologische kankers. Deze gevreesde en levensbedreigende cardiotoxische bijwerking komt bij nagenoeg 5 % van de behandelde kankerpatiënten voor, maar met de vergrijzing worden logischerwijze steeds meer patiënten hiermee geconfronteerd.

Van zodra de cardiotoxiciteit echografisch bevestigd wordt en de hartfunctie in het gedrang komt, moet de chemotherapie aangepast of gestopt worden en zal de hartinsufficiëntie met de nodige en gebruikelijke medicatie moeten worden behandeld. Jammer genoeg zijn de opgelopen letsels aan de hartspiercellen vrijwel irreversibel. Idealiter zou de oncoloog op voorhand moeten weten welk chemotherapeutikum bij welke patiënt tot hartfalen kan leiden, zodat hij de meest geschikte en minst cardiotoxische medicatie kan uitkiezen, maar dat blijkt in de praktijk niet

evident te zijn. Daarom is men op zoek naar een klinisch bruikbare methode om de cardiologisch meest kwetsbare patiënten op voorhand uit te screenen en zodoende onherroepelijke schade aan het hart te voorkomen.

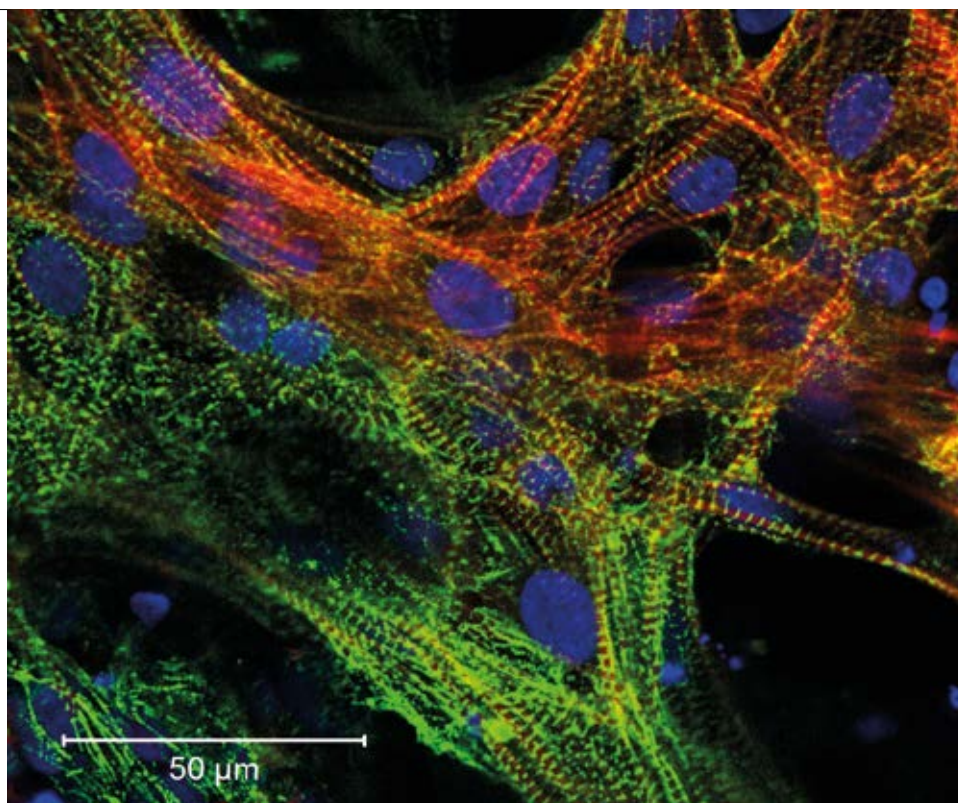
.....
Het is belangrijk om snel de meest kwetsbare patiënten te identificeren om onomkeerbare hartschade te voorkomen.
.....

Kwantitatieve en kwalitatieve evaluatie

Door cardiale myocyten van de patiënt in vitro in contact te brengen met verschillende doseringen van chemotherapeutica en hun reactie zowel structureel als functioneel te evalueren, zou de chemotherapie van meet af aan kunnen worden aangepast om de schade aan de hartspier zoveel als mogelijk te vermijden of te beperken.

Omgekeerd kan diezelfde techniek ook gebruikt worden ter evaluatie van cardioprotectieve producten die dan

Inducible pluripotent stem cell-derived cardiac myocytes with nuclei stained blue, actinin (structural cytoskeletal protein) stained green and actin (contractile protein) stained red. Yellow indicates the overlap of actinin and actin filaments at Z disks.



Onderzoekers willen ook cardioprotectieve stoffen evalueren.

tegelijkertijd met het chemotherapeutikum kunnen worden toegediend.

Om dit doel te bereiken, worden vanuit witte bloedcellen van de patiënt, door een bijzondere procedure in het labo, pluripotente stamcellen en van daaruit cardiale myocyten gevormd. In een eerste fase van de studie wordt de toxiciteit van doxorubicine uitgetest.

De toxische werking van het chemotherapeutikum op de hartspiercellen wordt op diverse wijze geëvalueerd. Bij microscopisch onderzoek wordt, zowel kwantitatief als kwalitatief, onderzocht in welke mate de cellen overleven of tekenen van celdood vertonen. Verder wordt gekeken naar de vorming van zuurstofradikalen en wordt de contractiele functie van de cellen geëvalueerd.

Voor de beoordeling van de validatie wordt een vergelijking gemaakt tussen cellen afkomstig van patiënten die een harttransplantatie hebben ondergaan en dus een maximale toxiciteit vertoond hebben, en cellen van gezonde vrijwilligers.

In een volgende fase worden cardiale myocyten geëvalueerd afkomstig van patiënten met milde cardiotoxiciteit op doxorubicine.

De uiteindelijke doelstelling van het project is tot een gepersonaliseerde behandeling te komen, na objectieve evaluatie van de individuele gevoeligheid voor cardiotoxiciteit door anthracyclines.

De procedure kan later ook nog worden toegepast voor evaluatie van de cardiotoxische werking van *alkylerende stoffen*, zoals cyclofosfamide en ifosfamide, *HER2-gerichte medicatie*, zoals trastuzumab en pertuzumab, en *proteasome-inhibitoren*, zoals bortezomib en carfilzomib.

Ten slotte kan de differentiatie van stamcellen niet alleen tot cardiale myocyten leiden, maar ook tot endotheelcellen, hetgeen dan weer andere testen met andere producten mogelijk maakt. ■