JACC: Identifican un marcador muy precoz de daño cardiaco asociado al tratamiento del cáncer

19/02/2019

Los resultados tienen implicaciones pronósticas, ya que una intervención en el momento de identificar este marcador evita el desarrollo de daño irreversible

Investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) han identificado un marcador muy precoz de daño cardiaco en sujetos que reciben tratamiento con una familia de fármacos muy habituales en el tratamiento del cáncer, las antraciclinas. Este hallazgo posibilitaría el diagnóstico temprano de la cardiotoxicidad asociada al uso de este grupo de quimioterápicos ampliamente utilizados.

Los resultados, que se publican en la revista *Journal of the American College of Cardiology* (JACC), tienen importantes implicaciones terapéuticas porque, como explica el Dr. Borja Ibáñez, Director de Investigación Clínica del CNIC, cardiólogo en la Fundación Jiménez Díaz y coordinador del estudio, al poder identificar este daño en estadios muy tempranos se podrían "i**mplementar terapias dirigidas a evitar el desarrollo del deterioro de la función cardiaca o llevar a cabo una gestión más adaptada al tratamiento oncológico para cada paciente**". Este marcador descubierto se ve afectado mucho antes que cualquiera de los marcadores utilizados en la actualidad de manera clínica, por lo que el hallazgo tiene gran impacto.

Esta valiosa información ha sido posible gracias a que el equipo del CNIC ha desarrollado un modelo porcino nuevo de cardiotoxicidad inducida por las antraciclinas. El cerdo es el animal de experimentación cuyo corazón tiene mayores similitudes con el humano.

El efecto adverso más grave del uso de antraciclinas, fármacos antitumorales de uso común, es el desarrollo de cardiotoxicidad que puede ser irreversible

Los grandes avances en el tratamiento del cáncer, una enfermedad de la que cada año se diagnostican 4 millones nuevos casos en Europa, tienen en algunas ocasiones un 'peaje' en forma de efectos adversos importantes, como es la cardiotoxicidad. Hasta un 25% de pacientes que recibe tratamiento con algunos de los fármacos más comunes desarrolla algún grado de toxicidad miocárdica, que puede llegar a ser muy grave y condenar al superviviente del cáncer a insuficiencia cardiaca crónica o, incluso, a fallecer por esta complicación.

Retos en cardio-oncología

El Dr. Ibáñez explica que actualmente hay tres grandes retos en la cardio-oncología: conocer mejor los mecanismos fundamentales responsables del daño cardiaco asociado a estos tratamientos tan eficaces; realizar un diagnóstico precoz del daño miocárdico -actualmente se realiza cuando el daño es irreversible en muchos casos-, y desarrollar terapias específicas basadas en el conocimiento mecanístico -los tratamientos usados hoy día para la cardiotoxicidad son inespecíficos y poco eficaces en general-.

El modelo de cardiotoxicidad por antraciclinas, que ahora se presenta en JACC, se desarrolló administrando a estos animales doxorrubucina intracoronaria a dosis crecientes durante 10 semanas, con lo que se conseguía una concentración en el músculo cardiaco sin gran exposición a otros órganos.

Gracias a la sofisticada tecnología de imagen (resonancia magnética de última generación) disponible en el CNIC, los investigadores realizaron un estudio con múltiples parámetros con el objetivo de **encontrar el marcador más precoz de daño, presente mucho antes de que cualquier otro marcador actualmente utilizado se viese afectado**. De esta forma, explica el Dr. Javier Sánchez-González, científico de Philips y co-líder de este trabajo, "hemos visto que el primer parámetro que se altera es **T2 mapping**, que nos indica que existe un edema -acúmulo de agua- que se ha confirmado con los estudios histológicos".

"Este edema se produce porque la doxorrubicina empieza a dañar a las mitocondrias dentro de los cardiomiocitos y esto genera un edema intracelular", apunta Carlos Galán-Arriola, primer autor del estudio. Las mitocondrias son las 'centrales energéticas' de las células cardiacas y un daño permanente en ellas produce una disfunción grave e irreversible del músculo cardiaco.

El estudio en JACC ha verificado que T2 mapping se altera mucho antes que cualquier otro parámetro conocido previamente que se emplea hoy día, incluso antes de que haya una alteración en la contractilidad del corazón –local o regional-. El hecho de disponer de un parámetro precoz de cardiotoxicidad, reconoce el Dr. Ibáñez, nos podría permitir identificar qué pacientes toleran bien el tratamiento con antraciclinas, aunque se hayan utilizado dosis altas y, en el caso de que haya una recaída, "volver a usar esta familia de fármacos a las dosis altas que son eficientes". Por el contario

–añade-, “si un paciente desarrolla este marcador con menos dosis acumulada de antraciclinas, se puede aplicar un tratamiento cardioprotector preventivo o, incluso, modificar la pauta qiomioterápica”.

El Dr. Ibáñez enfatiza que, aunque estos resultados son muy prometedores, todavía tienen que confirmarse en estudios con pacientes. De hecho, el equipo ha iniciado ya, en colaboración con el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, un ensayo clínico en humanos dentro del estudio “*MATRIX”*, un proyecto que busca desarrollar innovadores tratamientos para la toxicidad cardiaca asociada a los tratamientos del cáncer. “En breve vamos a reclutar a 100 pacientes con linfoma que van a recibir tratamiento quimioterápico que incluya antraciclinas a dosis altas. A todos ellos se les realizará una resonancia magnética avanzada -incluyendo secuencias novedosas desarrolladas por el grupo- antes de cada ciclo de quimioterapia y se les monitorizará de manera muy estrecha”, indica el investigador del CNIC.

Trasplante de mitocondrias

En conclusión, señalan los investigadores, los resultados del estudio de *JACC* pueden servir para prevenir los graves efectos secundarios que experimentan los pacientes con cáncer cuando reciben el tratamiento y abre la puerta a posibles terapias basadas en el **trasplante de mitocondrias**, “un tratamiento ‘innovador’ y ‘radical’ que propone *MATRIX* y que consiste en el autotrasplante de mitocondrias sanas para remplazar a las dañadas por el tratamiento del cáncer, algo nunca realizado antes y que sería un cambio en el paradigma en el tratamiento de las enfermedades del corazón”.

Sobre *MATRIX*

El Proyecto *MATRIX* que dirige el Dr. Borja Ibáñez ha obtenido una beca ‘ERC Consolidator’ de la Comisión Europea, dotada con 2 millones de euros para los próximos 5 años, para desarrollar nuevos y vanguardistas tratamientos para la toxicidad cardíaca que se asocia a algunos tratamientos del cáncer. MATRIX (*Novel mitochondria-targeted therapies for cancer treatment-induced cardiotoxicity*) se desarrollará en conjuntamente en el CNIC y en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz dentro de un marco colaborativo iniciado en 2015 para abordar el estudio de las enfermedades del miocardio.

Galán-Arriola, C., Lobo, M., Vílchez-Tschischke, J. P., López, G. J., de Molina-Iracheta, A., Pérez-Martínez, C., . . . Ibanez, B. (2019). Serial Magnetic Resonance Imaging to Identify Early Stages of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. Journal of the American College of Cardiology, 73(7), 779-791. doi:10.1016/j.jacc.2018.11.046

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/jacc-identifican-un-marcador-muy-precoz-dano-cardiaco-asociado-al-tratamiento-cancer