

VAISTŲ NUO VĖŽIO KARDIOTOKSIŠKUMO IKIKLINIKINIŲ TYRIMŲ SU KARDIOMIOCITAIS PERPEKTYVOS

Karolina Prielaidaitė, Adas Gudaitis

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas

Raktažodžiai: kardiotoksiškumas, vaistai nuo vėžio, pluripotentinės kamieninės ląstelės, kardiomiocitai.

Santrauka

Pastaraisiais dešimtmečiais taikant naujausias vėžio gydymo metodikas, sergančiųjų vėžiu ilgalais išgyvenamumas pagerėjo. Dėl vaistų nuo vėžio keliamos komplikacijų rizikos širdies ir kraujagyslių sistemos, vis daugiau dėmesio skiriama šių medikamentų sukeliama kardiotoksiškumo tyrimams. Šiuo metu mokslinius tyrimus vis dar sunkina priklausomybė nuo tik su gyvūnais atliekamų kardiotoksiškumo tyrimų, kurie gali neatspindėti tikro kardiotoksinio poveikio žmogaus miokardui. Iš žmogaus indukuotų pluripotentinių kamieninių ląstelių išvestų kardiomiocitų atradimas tyrimams *in vitro* žada suteikti naujų žinių apie onkologinių vaistų sukeliama kardiotoksiškumo priežastis, atsiradimo mechanizmus, padėti įvertinti ne tik ūminį, bet ir poūmį bei lėtinį kardiotoksiškumą, o sudėtingų širdies ir kraujagyslių sistemą atspindinčių modelių naudojimas padės lengviau nustatyti sisteminę komplikaciją. Reikalingi tikslūs reikalavimai, leisiantys sudaryti tinkamo kardiomiocitų paruošimo, tyrimų ir biožymenų standartus. Ateityje numatomas jų panaudojimas individualioms pacientų kardiotoksiškumo prognozėms, kurios apsaugotų pacientus nuo komplikacijų ir skatintų būsimų saugių vaistų nuo vėžio kūrimo pastangas.

Įvadas

Dėl efektyvesnio onkologinio gydymo, vėžys iš mirtinos virsta lėtine liga. Gerėja pacientų, išgirdusių onkologinės ligos diagnozę, išgyvenamumas. Pagrindinis šios terapijos tikslas yra sulėtinti vėžio ir jo metastazių augimą, minimaliai paveikiant normalias žmogaus ląsteles. Toks tikslinis onkologinių vaistų aktyvumas retai būna absoliutus ir specifiškas tik vėžinėms ląstelėms, todėl dažnai stebima pagrindinių organų, įskaitant širdies ir kraujagyslių sistemą, pažeida [1].

Nepaisant nuolatinės onkokardiologijos pažangos, kardiotoksiškumas vis dar yra viena pagrindinių priešvėžinės terapijos komplikacijų ir viena iš svarbiausių priežasčių, dėl kurių didėja vėžį išgyvenusių žmonių mirtingumas [2,3]. Dėl šios priežasties daugėja kardiotoksiškumą vertinančių tyrimų, kurie nuolat ieško naujų ir efektyvių metodikų šių komplikacijų nustatymui ir išvengimui.

Kardiotoksiškumo vertinimui *in vitro* pradėjus naudoti iš žmogaus indukuotų pluripotentinių kamieninių ląstelių išvestus kardiomiocitus (iZIPKLiK), žadamas tikslesnis širdies ir kraujagyslių sistemos pažeidimo prognozavimas, gydant vaistais nuo vėžio [4]. Nuolatinės pastangos tobulinti iZIPKLi-kardiomiocitų tyrimus padės išvengti nenumatytų ir nespėjimų kardiotoksiškumo pasekmių, susijusių su tiesioginiu naujų farmakologinių gydymo metodų poveikiu, nes pirmą kartą tyrimai iZIPKLi-kardiomiocitais leidžia mokslininkams išaiškinti kardiotoksiškumo priežastis ir išvengti tiesioginių mechanizmų, atsakingų už toksiškumą [1]. Norint galutinai išsiaiškinti šiuos mechanizmus, reikalingi tolesni išsamūs tyrimai ne tik su iZIPKLi-kardiomiocitų linijomis, tačiau ir sudėtingais visą kardiovaskulinę sistemą atspindinčiais modeliais. Kyla klausimas, ar individualizuoto priešvėžinės terapijos rizikos vertinimo, gydymo ir ankstyvojo komplikacijų išvengimo ateities perspektyvos realios, ar kol kas tai tik utopija?

Tyrimo tikslas – apžvelgti prieinamą mokslinę literatūrą ir išanalizuoti vaistų nuo vėžio sukulto kardiotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų su žmogaus kardiomiocitais, kilusiais iš indukuotų pluripotentinių kamieninių ląstelių, taikymo klinikinėje praktikoje, ateities perspektyvas.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Atlikta literatūros šaltinių paieška kompiuterinėse bibliografinėse mokslinių darbų bazėse PubMed, Science Direct ir Google Scholar, naudojant raktinius žodžius ir jų derinius: cardiotoxicity, human stem cell-derived cardiomyocytes, biomarkers, cardio-oncology. Analizuoti moksliniai straipsniai anglų kalba, atitinkantys tyrimo temą.

Tyrimo rezultatai

Problemos svarba. Širdies ir kraujagyslių ligos (ŠKL) bei vėžys yra dvi pagrindinės mirties priežastys išsivysčiusiose šalyse. Jungtinėse Amerikos Valstijose ir Europoje vėžys yra antra pagal dažnį mirties ir sergamumo priežastis po ŠKL [5]. 2018 metais pasauliniu mastu nuo vėžio mirė 9,6 milijono žmonių [6]. Dabartinės vėžio gydymo strategijos sukėlė ryškų pacientų, kuriems diagnozuotas vėžys, išgyvenamumo pagerėjimą. Dėl pažangių vėžio gydymo metodikų taikymo atsirado didelė vėžį išgyvenusių asmenų grupė, kuriai būdinga padidėjusi lėtinių daugiasisteminių ligų rizika [7]. Nors ilgalaikis šių pacientų išgyvenamumas taikant naujausias vėžio gydymo metodikas pagerėjo, tačiau stebima didesnė širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijų rizika, kurią sukelia nepageidaujamas šalutinis vaistų nuo vėžio poveikis [2,3]. Tai įvyksta dėl to, kad onkologiniai vaistai nėra visiškai specifiški vėžiui ir gali paveikti sveikas organizmo ląsteles. Širdis yra vienas iš pagrindinių organų, kuriam gresia chemoterapinis toksiškumas, nes kardiomiocitai pasižymi dideliu medžiagų apykaitos greičiu, gausniais apoptozės mechanizmais ir mažesniais regeneraciniais pajėgumais, kas didina jautrumą citotoksiniams medikamentams ir riboja gebėjimą įveikti jų sukeltus pažeidimus [8].

Vėžį išgyvenusių pacientų, turinčių kardiovaskulinių rizikos veiksnių, tokių kaip arterinė hipertenzija, diabetas, nutukimas bei dislipidemija, kuriems jauname amžiuje nustatoma koronarinė širdies liga, ženkliai sumažėja numatoma gyvenimo trukmė [9,10]. Priešvėžinis gydymas, lyginant su idiopatine kardiomiopatija, didina širdies nepakankamumo keliamą mirtingumo riziką 3,5 karto, dėl gyvybei pavojingų stazinio širdies nepakankamumo komplikacijų, tokių kaip trombogenezė, perikardo ligos, arterinė hipertenzija, miokardo išemija, širdies aritmijos ir kraujagyslių spazmas [11,12,13]. Priešvėžinės terapijos sukeltos širdies ir kraujagyslių sistemos komplikacijos žymiai prisideda prie visuotinės ŠKL naštos, ypač kai vis dažniau nustatomas ilgalaikis kardiotoksinis poveikis, kuris gali pasireikšti nuo savaitės iki mėnesių ar metų po nutraukto gydymo [1].

Perspektyvos. 2007 m. Dr. Shinya Yamanaka pelnė Nobelio premiją už iŽIPKLi-kardiomiocitų išradimą [14]. Žmogaus pluripotentinės kamieninės ląstelės (ŽPKL) gali neribotai replikuotis ir vystytis į bet kurį žmogaus ląstelių tipą, įskaitant kardiomiocitus, todėl yra puikios kandidatės, kuriant šiuos kardiotoksiškumo testavimo modelius. Tai ypač svarbu kardiologijos tyrimams, nes izoliuoti ir išlaikyti pirminius žmogaus kardiomiocitus kultūroje dėl jų trumpo išgyvenamumo ir jautrumo hipoksijai, yra labai sunku [1,15]. Naudojant ŽPKL, remiantis diferenciacijos protokolais, galima pagaminti praktiškai neribotą bet kokio tipo ląstelių kiekį, kuris leidžia dideliu mastu vykdyti vaistų

kardiotoksiškumo tyrimus [16,17], o mažesne apimtimi atlikti individualų paciento ištyrimą ir chemoterapijos pritaikymą. Vaistų nuo vėžio poūmio ar lėtinio kardiotoksiškumo nustatymą nagrinėjantys tyrimai ilgai trunka ir dažniausiai atliekami su gyvūnais [1]. Stebima, jog tyrimai su gyvūnais negali galutinai atspindėti žmogaus kardiovaskulinės sistemos pažeidimo dėl specifinių rūšims skirtumų. Pavyzdžiui, pelių ramybės širdies susitraukimų dažnis siekia 500-700 kartų per minutę ir tokios širdies veikla reikalauja skirtingų elektrofiziologinių mechanizmų, skiriasi kalcio pernešimo sistema, metaboliniai bei energetiniai mitochondrijų mechanizmai [18]. Būtent dėl to yra svarbūs tolesni ikiklinikinių žmogaus ląstelių tyrimų modeliai, kurie galėtų imituoti žmogaus fiziologiją ir patofiziologiją, kas pagerintų vaistų nuo vėžio neigiamų reiškinių nuspėjamumą [19].

Nors kardiotoksinis poveikis stebimas ir paprastuose tyrimuose su iŽIPKLi-kardiomiocitų kultūromis, ne visi in vivo kardiotoksiškumo aspektai yra apibendrinti dabartinio žmogaus *in vitro* modeliuose. Vienas iš svarbių trūkumų yra iŽIPKLi-kardiomiocitų santykinai nesubrendęs fenotipas [20,21], todėl visiškas kardiotoksinų apraiškų įvertinimas negalimas dabartiniuose *in vitro* tyrimuose. Įdomu tai, kad klinikiškai reikšmingiems žmogaus širdies parametrų įvertinti įmanoma sukurti *in vitro* modelius, kurie galėtų būti panašūs į funkcionuojančią suaugusio žmogaus širdį. *In vitro*, neveikiant hemodinaminei ar neurohumoralinei sistemoms, vaistų nuo vėžio veikiami iŽIPKLi-kardiomiocitai turi galimybę atspindėti elektrofiziologines anomalijas, kontraktiliškumo disfunkciją ir struktūrinę toksiškumą, tačiau neįmanoma įvertinti netiesioginio nepageidaujamo vaisto poveikio visai širdies ir kraujagyslių sistemai, įskaitant pagreintą aterosklerozę, trombozę, endotelio disfunkciją, periferinių arterijų ligą, sisteminę hipertenziją ir plaučių arterijos hipertenziją [22]. Norint įvertinti šiuos galimus kardiotoksiškumo padarinius, turėtų būti tobulinami daugialgščiai 3D širdies audinio modeliai, sukuriant širdies mikrodarinius, susidedančius iš pagrindinių širdies audinio ląstelių tipų, tokių kaip kardiomiocitai, endotelio ląstelės, lygiųjų raumenų ląstelės ir fibroblastai. Tokie modeliai, turintys organui panašų funkcionalumą ir imituojančiais kraujo apytaką, teiktų galimybę tirti fiziologiškai reikšmingus vaistų dozavimo aspektus ir padėtų išsiaiškinti daugiau ūminio ir lėtinio kardiotoksiškumo atsiradimo mechanizmų [23]. Keli tokie modeliai jau yra sukurti. R. Li ir kt. pirmą kartą sukūrė žmogaus skilvelio tipo širdies organoidinę kamerą su iŽIPKLi-kardiomiocitais ir odos fibroblastais [24]. Panašiai L. MacQueen ir kt. iš iŽIPKLi-kardiomiocitų sukūrė vieno ląstelės sluoksnio storio skilvelį primenantį vamzdelį [25]. Abu šie modeliai galėjo pumpuoti skystį, o tai leido išmatuoti išstūmio frakciją ir slėgį, kurie galėjo būti vertinami kaip

širdies veiklos funkcijos rodmenys. Nors šie duomenys yra daug žadantys, deriniai su kitomis širdies ląstelėmis galėtų pagerinti funkciją ir padidinti šių modelių tikslumą. Nors iŽIPKLi-kardiomiocitų tyrimuose stebima adekvati funkcinių parametrų reakcija į dirgiklius, nėra visiškai aišku, ar jų gebėjimas reaguoti į streso ar vaistų sukeltus pažeidimus tinkamai atspindi visą suaugusiųjų skilvelių miocitų reakciją. Tokiems patvirtinimams reikia atlikti papildomus tyrimus, kurie pademonstruotų tinkamus atsakus ir palygintų nekliniškinius rezultatus su kliniškiniu kardiotoksiniu poveikiu [1].

Klinikinė nauda. Nors dažniau tyrimuose remiamasi iŽIPKLi-kardiomiocitų taikymu pagrįsta hipoteze, jog pacientų polinkis į specifinio onkologinio vaisto sukeltą kardiotoksiškumą yra genominis, tačiau šis paplitęs įsitikinimas kol kas nebuvo eksperimentiškai patvirtintas. Daugybė pacientų genominių kintamųjų gali turėti įtakos kardiomiocitų reakcijai į onkologinį vaistą, įskaitant jų vidinių ir išorinių transporterių efektyvumą, metabolizuojančių fermentų buvimą ir apsauginius mechanizmus nuo reaktyviųjų deguonies rūšių. Skirtumai tarp pacientų dar labiau sunkina prognozuojamų *in vitro* vaistų atrankos modelių kūrimą. Šie skirtumai gali atsirasti dėl aplinkos veiksnių, gyvenimo būdo ar genetinių skirtumų. Atsižvelgiant į šiuos svarbius veiksnius, daugiau dėmesio skiriama tyrimams, kurie naudoja iš pacientų gautus ar genetiškai modifikuotus iŽIPKLi-kardiomiocitus, kurie teikia galimybę įvertinti rizikos veiksnius, susijusius su genetiniais skirtumais ir juos tiesiogiai palyginti su izogeninėmis kontolinėmis iŽIPKLi-kardiomiocitų linijomis [4,26]. Nors iŽIPKLi-kardiomiocitų taikymas individualioms pacientų kardiotoksiškumo prognozėms yra ankstyvose tyrimų fazėse, tai formuoja naują požiūrį į individualizuotus kardiotoksiškumo tyrimus, kurie rodo gerus rezultatus, apsaugant pacientus nuo reakcijų į vaistą ir tuo pačiu didina naujų vaistų nuo vėžio kūrimo perspektyvas [26].

Kad kardiotoksiškumo išaiškinimas būtų naudingas pacientams, jį reikia nustatyti kuo anksčiau, dar prieš atsirandant kliniškinių širdies disfunkcijos požymių ar atsiradus negrįžtamiems miokardo pakitimams [1]. Kliniškiniu požiūriu kardiotoksiškumas apibūdinamas kaip ūminis, poūminis ar lėtinis. Ūminis toksiškumas apibrėžiamas kaip aritmija, elektrokardiografiniai pokyčiai, perikarditas, miokarditas ar širdies nepakankamumas, paprastai būna reti gydymo pradžioje, palyginti su dažnesniu poūmiu kardiotoksiškumu, kuris pasireiškia per pirmuosius terapijos metus, ir lėtinis toksiškumas, kuris, literatūros duomenimis, svyruoja nuo 1,6 iki 23 proc. ir gali pasireikšti praėjus net 10 – 20 metų po vaisto vartojimo [27].

Toksiškumo įvertinimui svarbūs biologiniai žymenys, kurie gali būti apibrėžti kaip savybės, kurios yra objektyviai išmatuojamos ir įvertinamos kaip normalus biologinio ar

patogeninio proceso rodiklis ar atsakas į terapinę intervenciją. Ikkliniškiai biožymenys gali būti laikomi naudingais, jei jie yra susiję su žinomais mechanizmais, atsakingais už kardiotoksiškumą, arba gali prognozuoti klinikinę kardiotoksiškumą. Šių žymenų suderinamumo įvertinimą sunkina kintamumas, nustatant ir apibrėžiant subkliniškinius ir kliniškinius širdies kontraktiškumo sutrikimus, kurie dažnai yra pirmasis prasidedančio kardiotoksiškumo požymis [28]. Vieni anksčiausiai sutinkami jautrūs pažaidos žymenys yra didelio jautrumo troponinai ar smegenų natriuretinis peptidas [29].

Išvados

1. Tyrimai iŽIPKLi-kardiomiocitais leidžia iširti vaistų nuo vėžio kardiotoksiškumo priežastis ir išvengti tiesioginio toksinio poveikio.

2. Pacientams specifiskų iŽIPKLi-kardiomiocitų naudojimas, norint įvertinti individualią kardiotoksiškumo riziką, žada jų greitesnę priėmimą ir įsitraukimą į vaistų sukeliama kardiotoksiškumo saugumo tyrimus.

3. Norint užtikrinti iŽIPKLi-kardiomiocitų atkuriamumą ir apibrėžti miocitų eksperimentinių protokolų standartus, reikia atlikti daugiau tyrimų, kad būtų išvengta neteisingų sprendimų, teikiant individualizuotą pacientų priežiūrą, vertinant šiuo metu naudojamų ir ateityje kuriamų preparatų saugumą ir efektyvumą.

Literatūra

- Gintant G, Burrige P, Gepstein L, Harding S, Herron T, Hong C, Jolife J, Wu JC. Use of Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes in Preclinical Cancer Drug Cardiotoxicity Testing: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation Research* 2019;125(10).
<https://doi.org/10.1161/RES.0000000000000291>
- Albini A, Pennesi G, Donatelli F, Cammarota R, De Flora S, Noonan DM. Cardiotoxicity of anticancer drugs: The need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:14-25.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djp440>
- Dong J, Chen H. Cardiotoxicity of anticancer therapeutics. *Front Cardiovasc Med* 2018;5:9.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00009>
- Schwach V, Slaats R, Passier R. Human Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiomyocytes for Assessment of Anticancer Drug-Induced Cardiotoxicity. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 2020;7.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00050>
- Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. *Ann Oncol* 2018;29:1016-1022.

- <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy033>
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
<https://doi.org/10.3322/caac.21492>
 7. Murphy SL, Kochanek KD, Xu J, Heron M. Deaths: final data for 2012. *Natl Vital Stat Rep* 2015;63:1-117.
 8. Zheng PP, Li J, Kros JM. Breakthroughs in modern cancer therapy and elusive cardiotoxicity: critical research-practice gaps, challenges, and insights. *Med Res Rev* 2018;38:325-376.
<https://doi.org/10.1002/med.21463>
 9. Fanous I, Dillon P. Cancer treatment-related cardiac toxicity: prevention, assessment and management. *Med Oncol* 2016;33:84.
<https://doi.org/10.1007/s12032-016-0801-5>
 10. Bobowski NP, Baker LH. The University of Michigan Sarcoma Survivorship Clinic: preventing, diagnosing, and treating chronic illness for improved survival and long-term health. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2016;5:211-214.
<https://doi.org/10.1089/jayao.2016.0004>
 11. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077-1084.
<https://doi.org/10.1056/NEJM200004133421502>
 12. Sorrentino MF, Kim J, Foderaro AE, Truesdell AG. 5-Fluorouracil induced cardiotoxicity: review of the literature. *Cardiol J* 2012;19:453-458.
<https://doi.org/10.5603/CJ.2012.0084>
 13. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, Friedman DL, Marina N, Hobbie W, Kadan-Lottick NS, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1572-1582.
<https://doi.org/10.1056/NEJMsa060185>
 14. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell* 2007;131:861-872.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019>
 15. Devalla HD, Passier R. Cardiac differentiation of pluripotent stem cells and implications for modeling the heart in health and disease. *Sci Transl Med* 2018; 10:1-14.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aah5457>
 16. Tohyama S, Hattori F, Sano M, Hishiki T, Nagahata Y, Matsuura T, Hashimoto H, Suzuki T, Yamashita H, Satoh Y, et al. Distinct metabolic flow enables large-scale purification of mouse and human pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes. *Cell Stem Cell* 2013;12:127-137.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2012.09.013>
 17. Tohyama S, Fujita J, Fujita C, Yamaguchi M, Kanaami S, Ohno R, Sakamoto K, Kodama M, Kurokawa J, Kanazawa H, et al. Efficient large-scale 2D culture system for human induced pluripotent stem cells and differentiated cardiomyocytes. *Stem Cell Reports* 2017;9:1406-1414.
<https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.08.025>
 18. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalife T, Lu L-S, Lyu YL, Liu LF, Yeh E. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med* 2012;18:1639-42.
<https://doi.org/10.1038/nm.2919>
 19. Moreno L, Pearson ADJ. How can attrition rates be reduced in cancer drug discovery? *Expert Opin Drug Discov* 2013;8:363-8.
<https://doi.org/10.1517/17460441.2013.768984>
 20. Veerman CC, Kosmidis G, Mummery CL, Casini S, Verkerk AO, Bellin M. Immaturity of human stem-cell-derived cardiomyocytes in culture: fatal flaw or soluble problem? *Stem Cells Dev* 2015;24:1035-52.
<https://doi.org/10.1089/scd.2014.0533>
 21. Denning C, Borgdorff V, Crutchley J, Firth KSA, George V, Kalra S, Kondrashov A, Hoang MD, Mosqueira D, Patel A. Cardiomyocytes from human pluripotent stem cells: From laboratory curiosity to industrial biomedical platform. *Biochim Biophys Acta* 2016;1863:1728-48.
<https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2015.10.014>
 22. Manolis AA, Manolis TA, Mikhailidis DP, Manolis AS. Cardiovascular safety of oncologic agents: a double-edged sword even in the era of targeted therapies, part 1. *Expert Opin Drug Saf* 2018;17:875-892.
<https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1513488>
 23. Verheijen M, Schrooders Y, Gmuender H, Nudischer R, Clayton O, Hynes J, Niederer S, Cordes H, Kupfer L, Kleijnans J. Bringing in vitro analysis closer to in vivo: Studying doxorubicin toxicity and associated mechanisms in 3D human microtissues with PBPK-based dose modelling. *Toxicol Lett* 2018;294:184-92.
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.05.029>
 24. Li RA, Keung W, Cashman TJ, Backeris PC, Johnson BV, Bardot ES, Wong AO, Chan PK, Chan CW, Costa KD. Bio-engineering an electro-mechanically functional miniature ventricular heart chamber from human pluripotent stem cells. *Biomaterials* 2018;163:116-27.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2018.02.024>
 25. MacQueen LA, Sheehy SP, Chantre CO, Zimmerman JF, Pasqualini FS, Liu X, Goss JA, Campbell PH, Gonzalez GM, Park SJ. A tissue-engineered scale model of the heart ventricle. *Nat Biomed Eng* 2018;2:930-41.
<https://doi.org/10.1038/s41551-018-0271-5>
 26. Sayed N, Ameen M, Wu JC. Personalized medicine in cardiovascular oncology: the role of induced pluripotent stem cell. *Cardiovasc Res* 2019;115:949-959.
<https://doi.org/10.1093/cvr/cvz024>
 27. Bloom MW, Hamo CE, Cardinale D, Ky B, Nohria A, Baer L, Skopicki H, Lenihan DJ, Gheorghiane M, Lyon AR, et al. Cancer therapy-related cardiac dysfunction and heart failure:

- part 1: definitions, pathophysiology, risk factors, and imaging. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002661.
<https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002661>
28. Ma W, Wei S, Zhang B, Li W. Molecular Mechanisms of Cardiomyocyte Death in Drug-Induced Cardiotoxicity. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* 2020;8.
<https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00434>
29. Vohra A, Asnani A. Biomarker discovery in cardio-oncology. *Curr Cardiol Rep* 2018;20:52
<https://doi.org/10.1007/s11886-018-1002-y>

**THE PERSPECTIVES OF PRECLINICAL TESTING
OF ANTICANCER DRUG-INDUCED
CARDIOTOXICITY WITH HUMAN INDUCED
PLURIPOTENT STEM CELL-DERIVED
CARDIOMYOCYTES**

K. Prielaidaitė, A. Gudaitis

Keywords: cardiotoxicity, anti-cancer drugs, pluripotent stem cells, cardiomyocytes.

Summary

The long-term survival of cancer patients improved over the past decade using the latest cancer treatment techniques. However, due to the increasing risk of cardiovascular complications from

anti-cancer drugs, there is an increasing focus on studies of medication-induced cardiotoxicity. Currently, research is still hampered by reliance on cardiotoxicity studies dependant on animal testing and may not reflect cardiotoxic effects on human myocardium. However, the discovery of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes for in vitro studies promises to provide new insights into the causes and mechanisms of cancer therapy induced cardiotoxicity and to help assess not only acute but also subacute and chronic cardiotoxicity. Also, the use of sophisticated models resembling cardiovascular system promise to help to identify systemic complications. Although specific requirements are still needed to be established to define standards for proper cardiomyocyte preparation, testing and biomarkers. There is great anticipation of this innovation to be used not only in individual patient cardiotoxicity predictions and protection of cancer therapy complications but also to promote the creation of safe anticancer efforts in the future.

Correspondence to: karolina.pric@gmail.com

Gauta 2022-03-27