

EFFETTI DELLA RANOLAZINA IN UN MODELLO DI DISFUNZIONE DIASTOLICA INDOTTA DA DOXORUBICINA

Cappetta D.¹, Urbanek K.¹, Coppini R.² Berrino L.¹, Rossi F.¹, De angelis A.¹

¹ *Department of Experimental Medicine, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy*

² *Department of Neurofarba, University of Florence, Florence, Italy*

La doxorubicina (DOXO) è un farmaco antitumorale altamente efficace sebbene la sua applicazione clinica sia limitata dalla comparsa di eventi cardiotossici dose-dipendenti. Recenti evidenze suggeriscono che la disfunzione diastolica, anche asintomatica, possa essere la prima manifestazione della cardiotossicità da DOXO. Tale premessa giustifica l'attuale ricerca di un intervento terapeutico che sia in grado di interferire con tali manifestazioni precoci e possa prevenire una tardiva cardiotossicità. L'accumulo di specie reattive dell'ossigeno indotte dalla DOXO spiega, in parte, l'aumento intracellulare, a livello cardiomiocitario, di Ca^{2+} e Na^+ che può contribuire all'insorgenza di disfunzione diastolica e allo sviluppo di insufficienza cardiaca. Pertanto, abbiamo testato se la somministrazione di ranolazina (RAN), un farmaco anti-anginoso, immediatamente dopo il trattamento con DOXO, possa aver influito sulla disfunzione diastolica e interferito con la progressione del declino funzionale del miocardio.

Ratti Fischer 344 hanno ricevuto una dose cumulativa di DOXO di 15 mg/kg per un periodo di due settimane. Dopo la valutazione della funzione diastolica mediante eco-Doppler, gli animali sono stati sottoposti a trattamento con RAN (80 mg/kg/die) per le successive quattro settimane, al termine delle quali si è provveduto ad una nuova indagine eco-funzionale. Dopo il sacrificio, i cuori sono stati espianati per le successive analisi istochimiche e biomolecolari.

Il trattamento con RAN ha alleviato la disfunzione diastolica e attenuato il peggioramento della funzione sistolica. La RAN ha diminuito l'espressione miocardica della NADPH ossidasi 2 e i livelli di perossinitriti. Inoltre, si è osservato una ridotta espressione di NCX e Nav 1.5 e un incremento di SERCA2. La RAN ha determinato un minor grado di fosforilazione e ossidazione della Ca^{2+} /protein chinasi II calmodulina-dipendente e ha altresì attutito l'accumulo di matrice extracellulare pro-fibrotica.

Il trattamento con RAN, modulando lo stress ossidativo e l'espressione delle proteine che regolano l'omeostasi ionica, è risultato efficace nell'attenuare la disfunzione diastolica indotta da DOXO e impedire la progressione della cardiomiopatia.