

NATURAL COMPOUNDS AGAINST CANCER THERAPY-CARDIOTOXICITY:

TRANSLATIONAL EVIDENCE IN iPSC-DERIVED CARDIOMYOCYTES

Dr.ssa Olivieri Alessandra

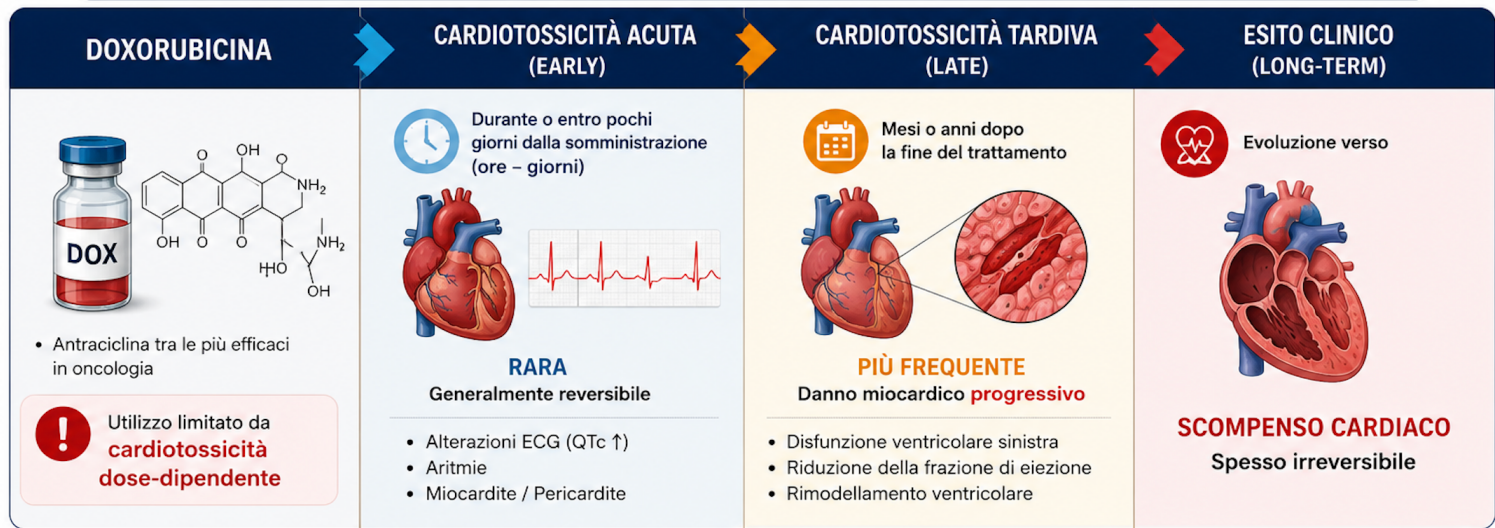
Laboratorio di Ricerca Biomedica
Fondazione Università Niccolò Cusano, Roma



Fondazione Università
Niccolò Cusano
per la Ricerca Medico-Scientifica

Cardiotossicità indotta dalle terapie oncologiche

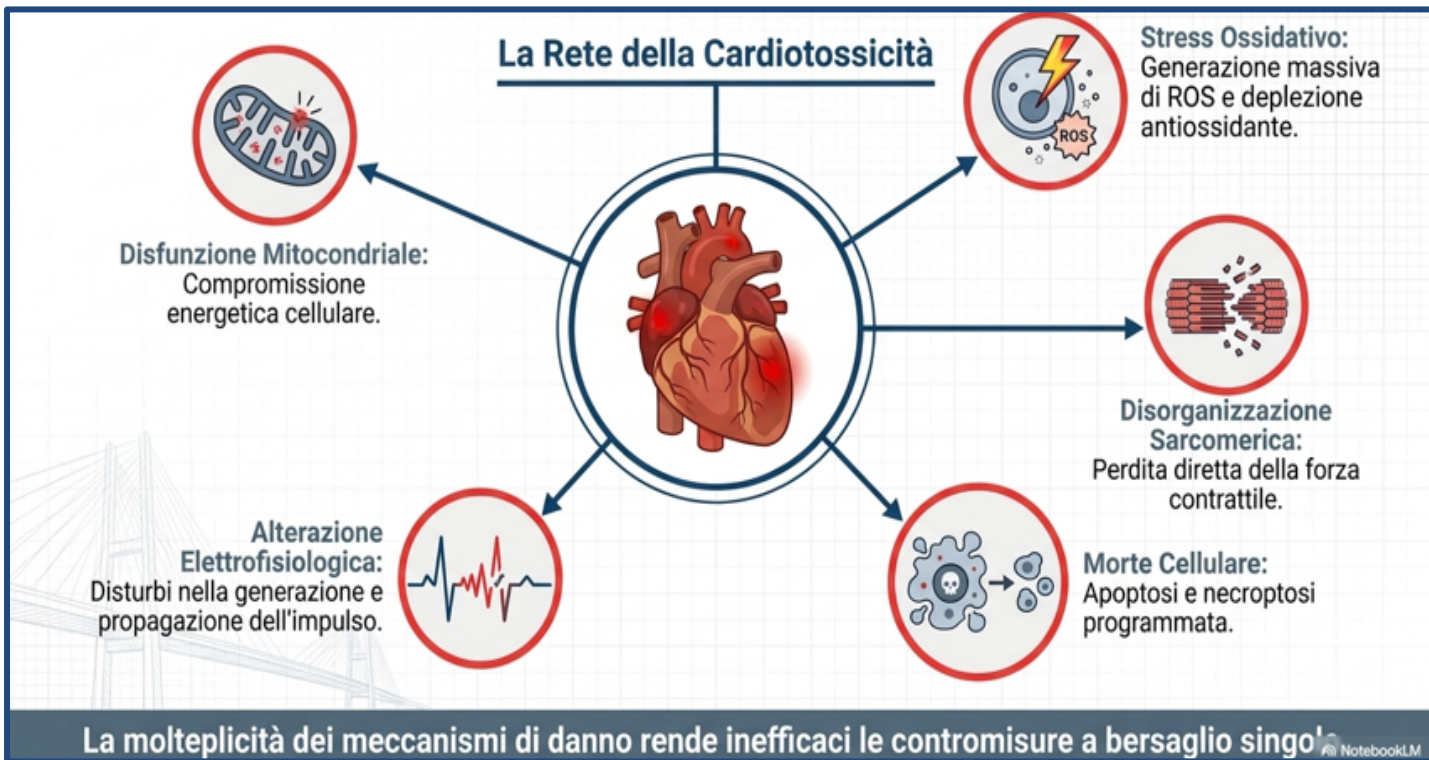
- Cardiotossicità rappresenta una delle **principali limitazioni** della terapia oncologica
- L'aumento della sopravvivenza nei pz oncologici ha reso sempre più rilevanti le **complicanze cardiovascolari a lungo termine**.



La prevenzione, il monitoraggio precoce e la gestione multidisciplinare sono fondamentali per ridurre il rischio di cardiotossicità e migliorare gli esiti a lungo termine.



Meccanismi di cardiotoxicità da DOX



Le strategie convenzionali basate su:

- monitoraggio clinico strumentale
- biomarcatori sierici (cTnT e proBNP)
- terapie cardiologiche standard (Statine, ACE inibitori, Beta-bloccanti, Derazozano)

offrono un supporto essenziale ma presentano limiti

1. Azione Reattiva, Non Preventiva

Intervengono spesso quando il rimodellamento cardiaco è già iniziato irreversibilmente.

2. Protezione Incompleta

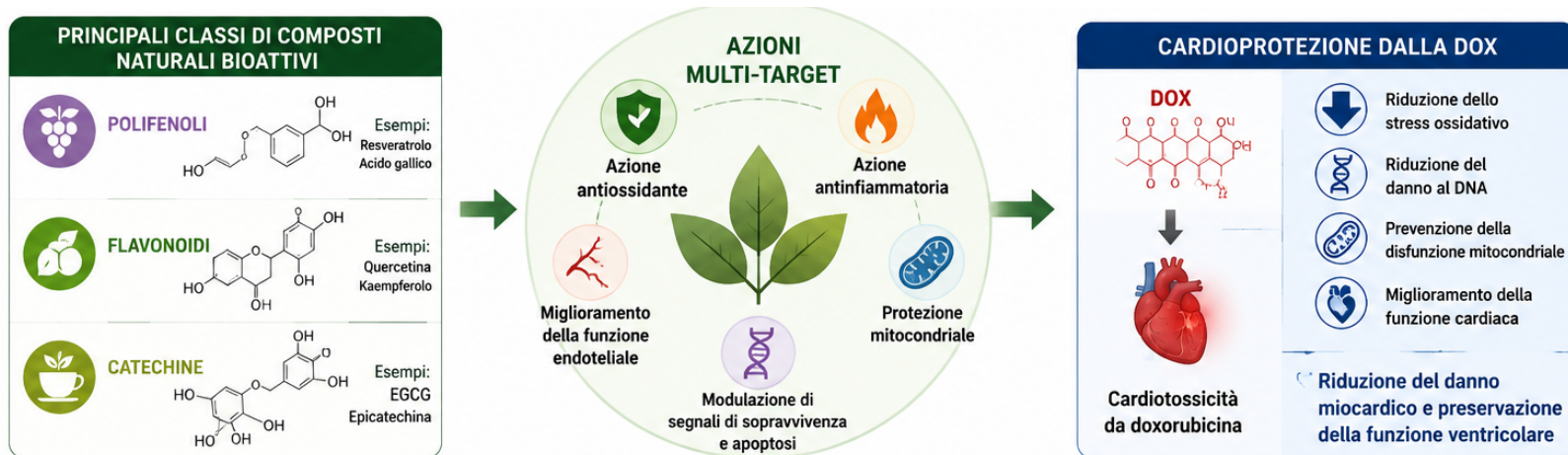
Non prevengono la citotossicità a livello del singolo cardiomiocita.

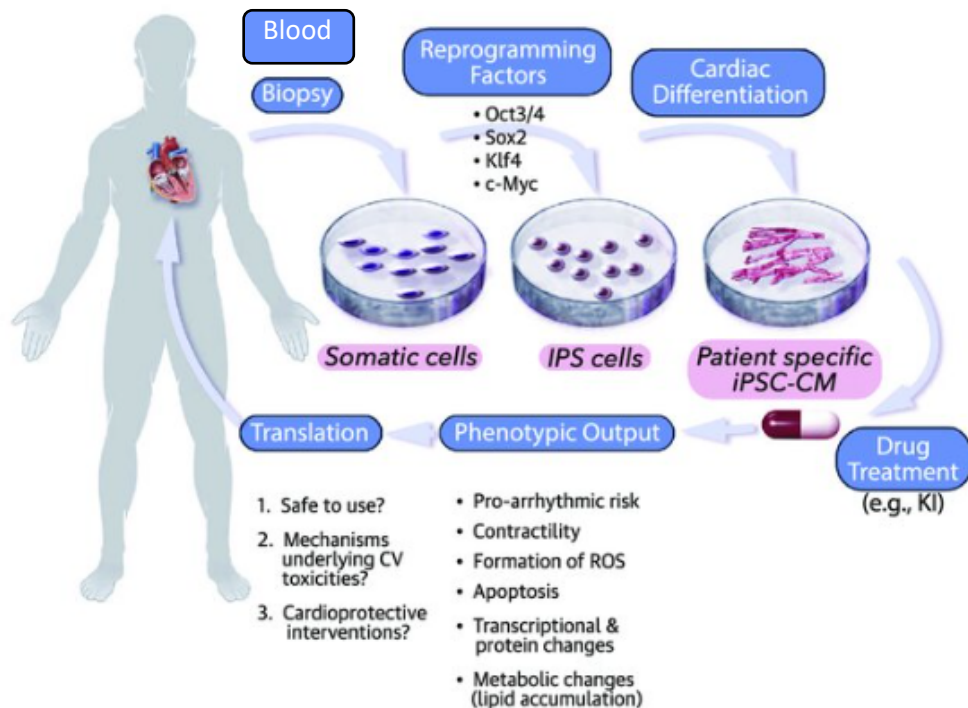
Necessità clinica di identificare agenti sicuri e multi-target che prevengano il danno meccanicistico cardiaco preservando l'azione antitumorale del farmaco



Composti naturali e cardioprotezione

- I **composti naturali bioattivi di origine vegetale** (es. polifenoli, flavonoidi, catechine) rappresentano molecole a **potenziale terapeutico multi-target**.
- Studi preclinici **in vitro e in modelli animali** suggeriscono un possibile ruolo nel **mitigare la cardiotossicità indotta da doxorubicina (DOX)** senza alterare la sua azione antitumorale.





- Modello umano in vitro fisiologicamente rilevante utile per lo studio della cardiotossicità
- Supera limiti anatomici ed elettrofisiologici dei modelli animali

Permette lo studio:

- tossicità cellulare
- alterazioni strutturali
- alterazioni funzionali

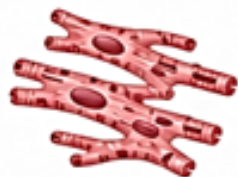
Da Calvin Chen Sheng, MD et al. JACC Basic to Translational Science 2016



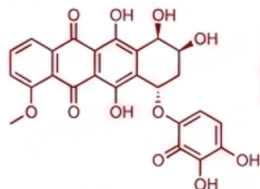
Baicalina e cardioprotezione in hiPSC-CM

Trattamento:

- in acuto danno immediato
- in cronico danno cumulativo nel tempo



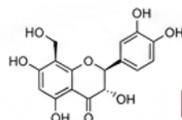
hiPSC-CMs
(iCell)



Doxorubicin



Scutellaria baicalensis



Baicalin



Doxorubicin

Modello Acuto:
DOX 1 μ M per 24h

Modello Cronico:
DOX 0.3 μ M per 7d

Co-trattamento:
+ Baicalina
(1 μ M, 10 μ M, 25 μ M)

1. Analisi Molecolare/Strutturale

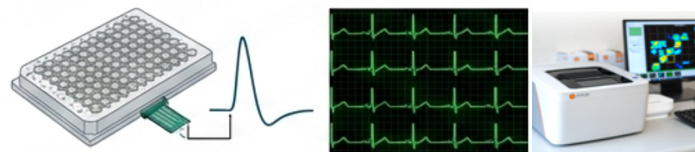


Apoptosis assays

Sarcomere structure

ROS measurement

2. Analisi Elettrofisiologica (Funzionale)



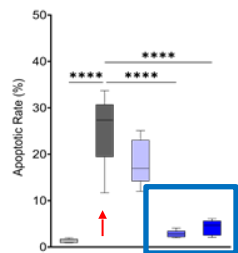
MEA plate

MEA analysis

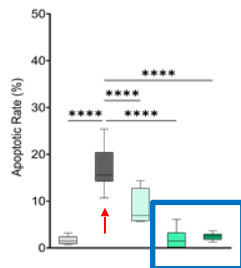


Apoptosi

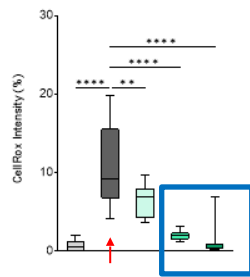
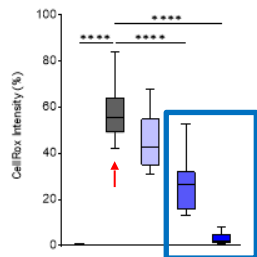
**Acuto
(DOX 1uM 24h)**



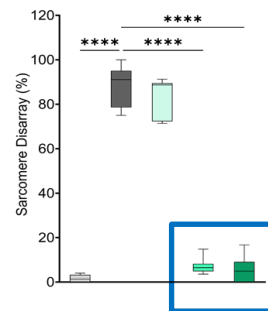
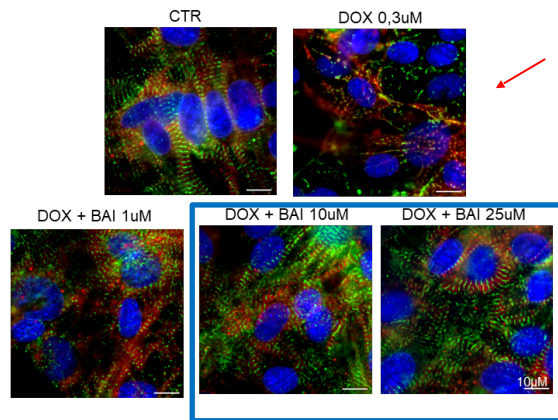
**Cronico
(DOX 0,3uM 7d)**

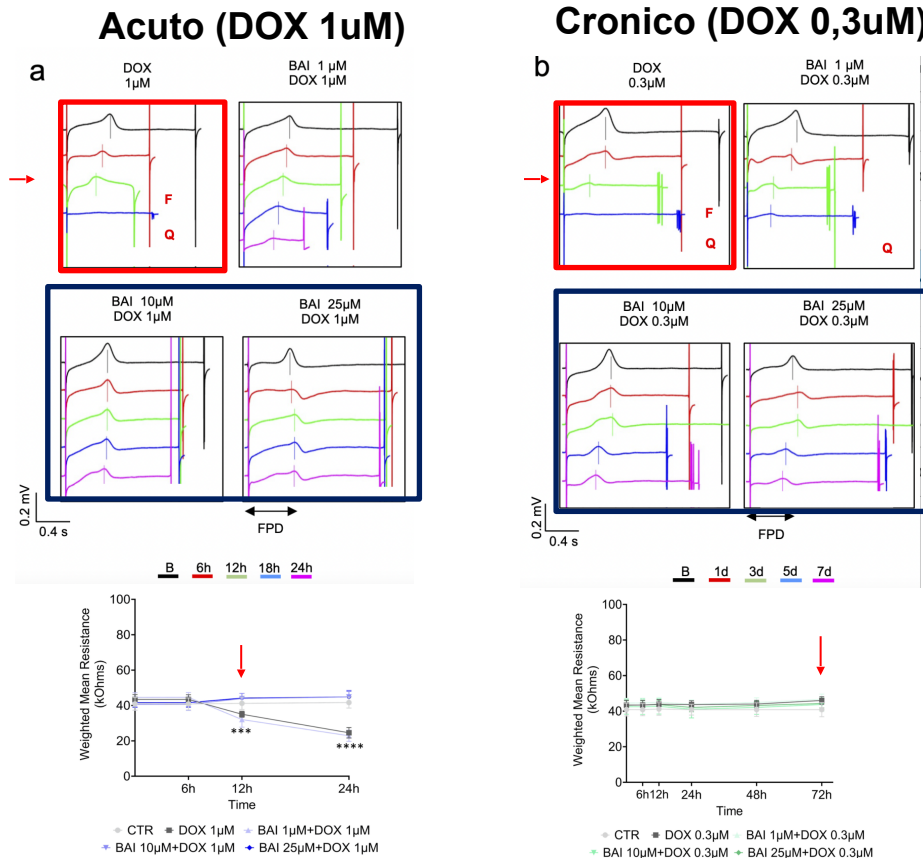


**Stress
ossidativo**



Disorganizzazione sarcomerica





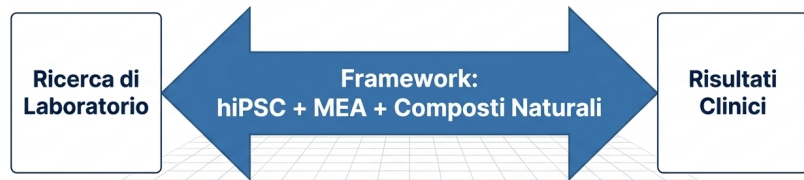
Doxorubicina induce disfunzione elettrofisiologica precoce.

Nel trattamento acuto, la disfunzione elettrofisiologica è associata a una **marcata perdita di vitalità e di adesione cellulare**.

Nel trattamento cronico, invece, le alterazioni elettrofisiologiche precedono la riduzione della vitalità cellulare (citotossicità), riflettendo una **fase precoce del danno cardiaco**.



- ✓ I **composti naturali** come la baicalina rappresentano una **promettente strategia adiuvante contro la cardiotoxicità da terapie oncologiche** in grado di preservare i cardiomiociti sia a livello strutturale che funzionale.
- ✓ **Integrazione iPSC-CMs + MEA + saggi di vitalità/strutturali** utile per la valutazione **multilivello e traslazionale** della cardiotoxicità.
- ✓ Questo approccio permette di:
 - identificare precocemente effetti cardi tossici
 - testare strategie cardioprotettive innovative
 - avvicinare la ricerca preclinica alla **pratica clinica**



La combinazione tra modelli avanzati e composti bioattivi naturali rappresenta un passo concreto verso una **medicina cardio-oncologica di precisione**, con potenziale impatto diretto sulla sicurezza delle terapie antitumorali.





Fondazione Università
Niccolò Cusano
per la Ricerca Medico-Scientifica

Laboratorio di Ricerca Biomedica

Dr.ssa Leila B. Salehi
Ing. Eugenio Martinelli
Dr Luca Lavra
Dr.ssa Fiorenza Magi
Dr.ssa Alessandra Morgante

