

► Biomed Pharmacother. 2022 Jan;145:112411. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112411. Epub 2021 Nov 12.

## Paroxetine mitigates cardiac remodelling by doxorubicin and increases survival

[Marija Kosić](#)<sup>1</sup>, [Zorica Nešić](#)<sup>1</sup>, [Sofija Glumac](#)<sup>1</sup>, [Marko Vasić](#)<sup>1</sup>, [Vladislav Pajović](#)<sup>1</sup>, [Bojana Savić](#)<sup>1</sup>,  
[Nina Japundžić-Žigon](#)<sup>2</sup>

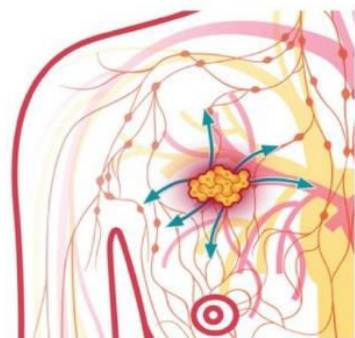
Affiliations + expand

PMID: 34781149 DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112411

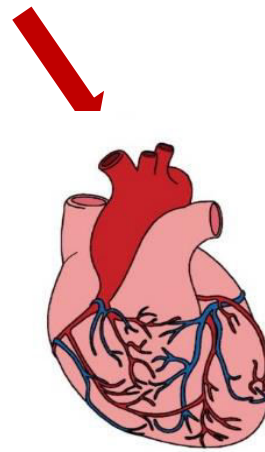


XIV Nedelja bolničke kliničke farmakologije 24-25 decembar 2022.  
Sekcija za kliničku farmakologiju "Dr Srdjan Djani Marković"  
Srpsko lekarsko društvo

# UVOD



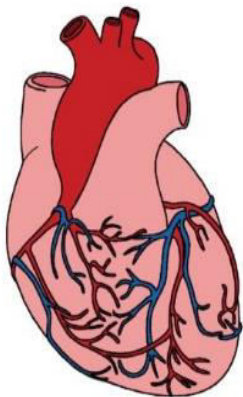
**efikasni antitumorski lek**



**kardiotoksičnost**

*Chu i saradnici, 2009.*

# Kardiotoksičnost izazvana doksorubicinom



- približno 10% pacijenata razvije srčane komplikacije tokom 10 godina od kraja hemioterapije
- **akutna/hronična**
- kada se razvije kongestivna srčana insuficijencija, mortalitet je približno 50%
- pravovremena dijagnoza
- prevencija
- **nespecifična terapija**

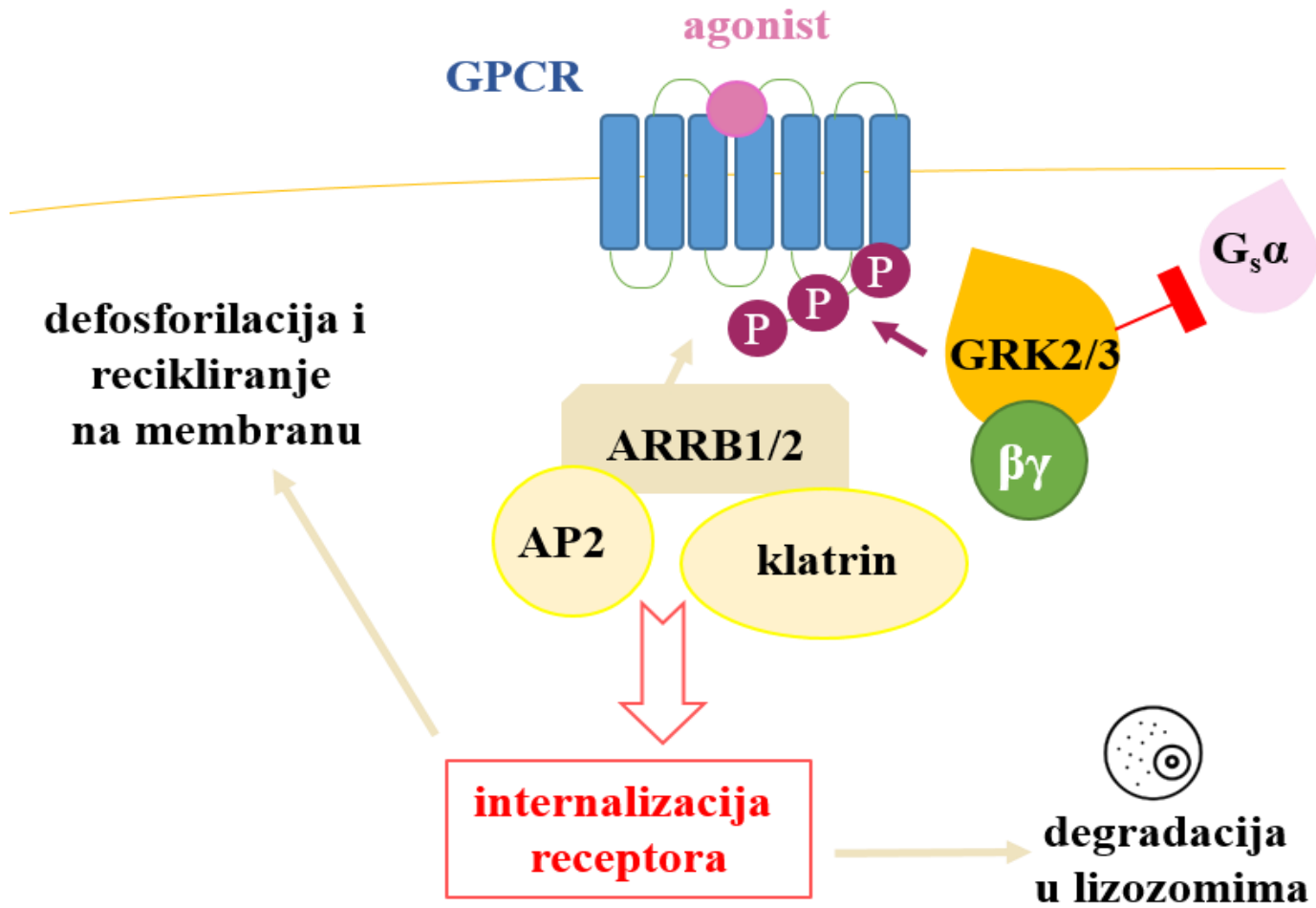
# Beta-adrenergički receptori ( $\beta$ -AR) su nishodno regulisani u srčanoj insuficijenciji

smanjen je minutni volumen srca - kompenzatorno povećana aktivnosti simpatičkog nervnog sistema i kateholaminske stimulacije  $\beta$ -AR



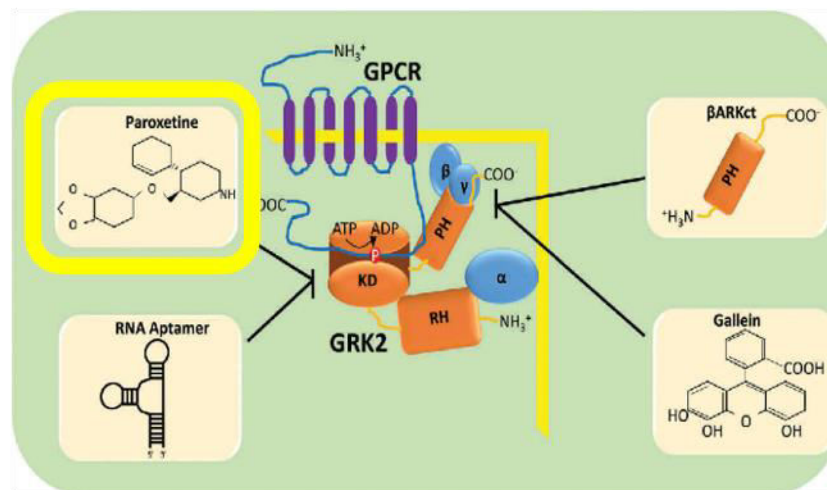
$\beta_1$ -AR :  $\beta_2$ -AR  
 $\approx$   
50:50

# Kinaze G protein-spregnutih receptora (GRK) i arestini (ARRB)



# Paroksetin

- antidepresiv, koji pripada grupi selektivnih inhibitora preuzimanja serotonina (SSRI-*selective serotonin reuptake inhibitor* )
- inhibira i preuzimanje noradrenalina
- **selektivni inhibitor GRK2 aktivnosti *in vitro* i *in vivo***
- **polazna tačka za racionalni dizajn potentnijih i specifičnijih GRK inhibitora**



# CILJ



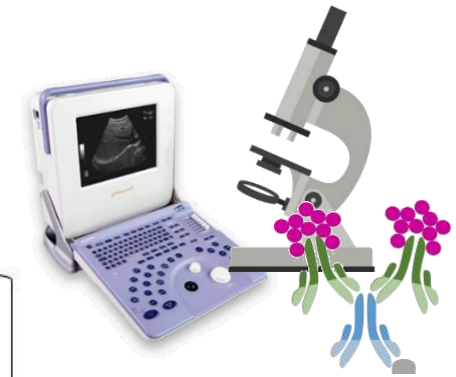
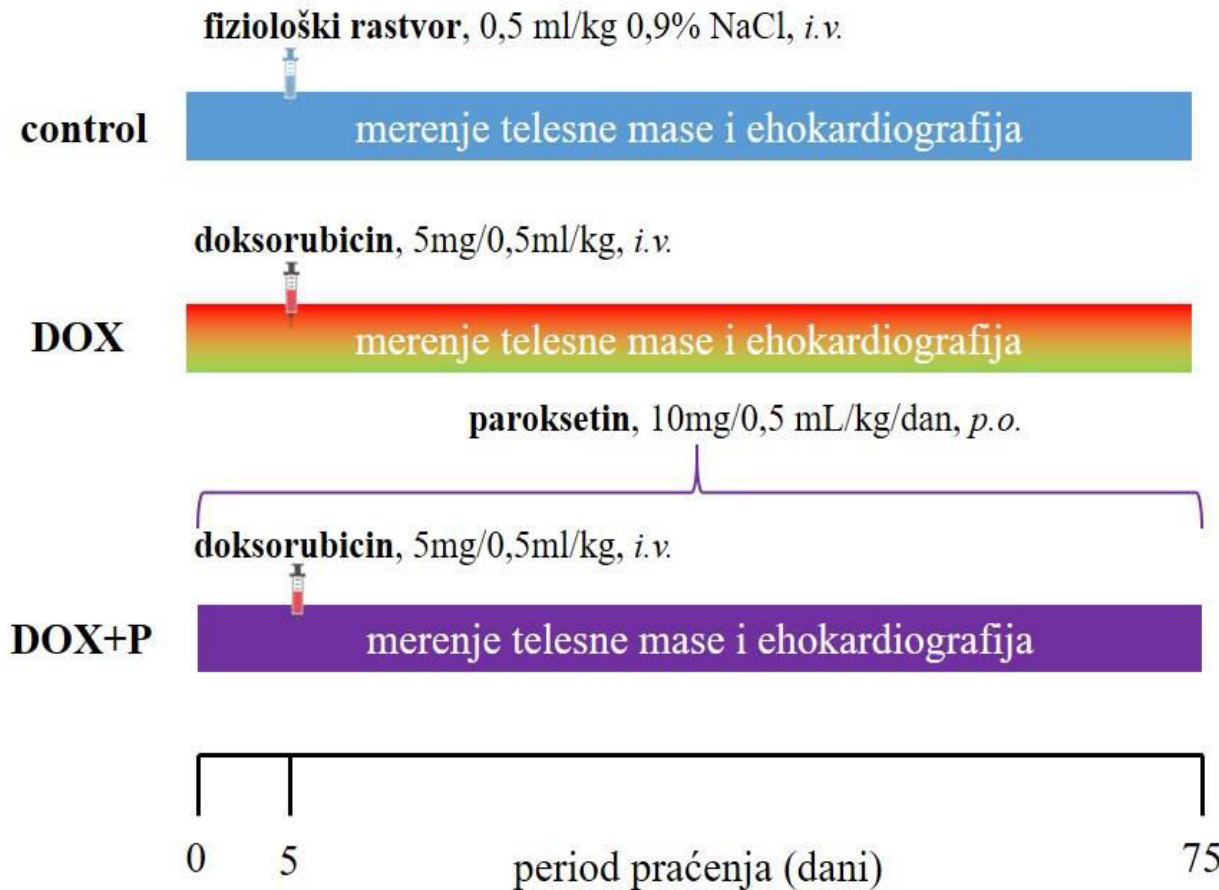
Da **ispitamo efekte inhibicije GRK2 paroksetinom** na opštu toksičnost doksorubicina i remodelovanje leve komore srca pacova u kardiomiopatiji izazvanoj doksorubicinom.

# MATERIJAL I METODE



*Eksperimentalni protokol je u skladu sa preporukama dobre laboratorijske prakse o etičkom radu sa oglednim životinjama Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i odobren je od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu (broj rešenja: 323-07-04083/2016-05/1).*





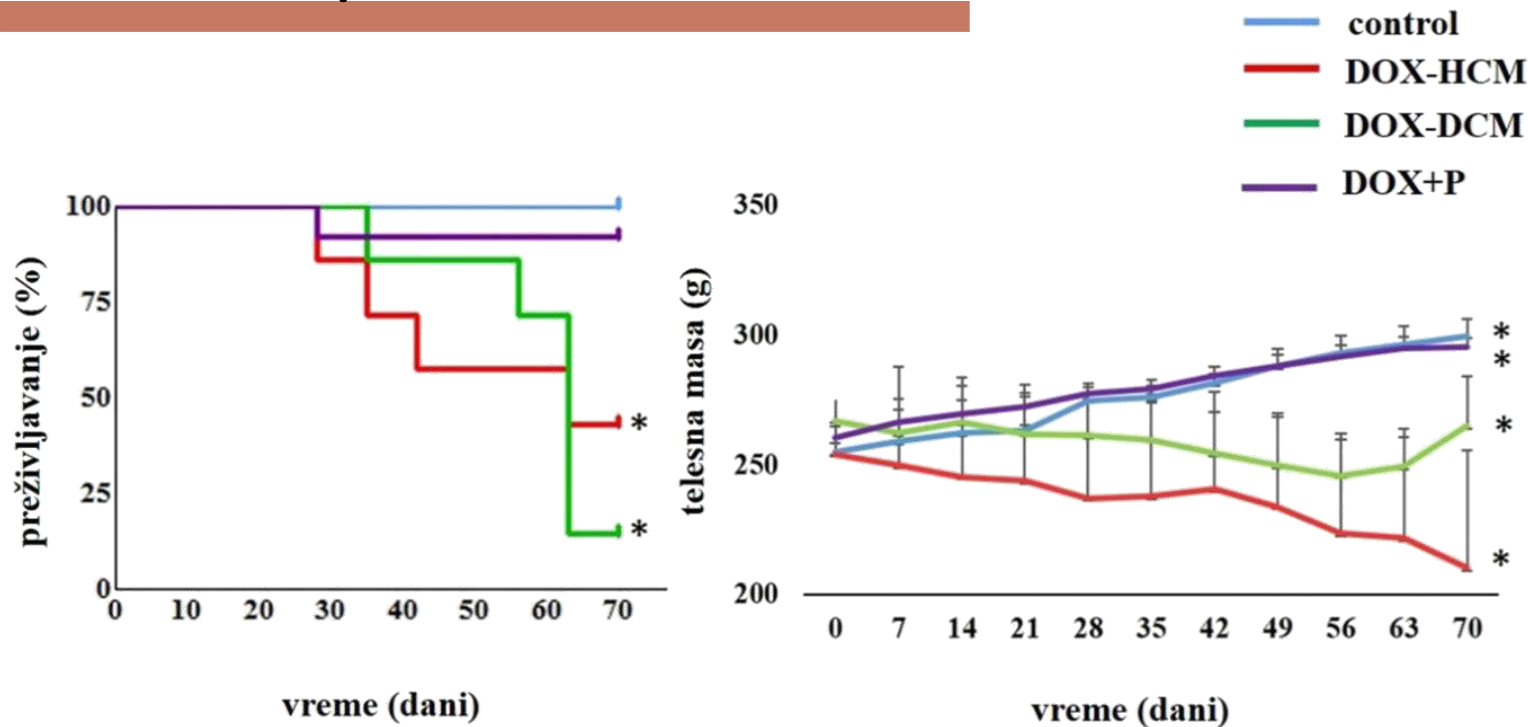
žrtvovanje  
eksperimentalnih  
životinja, sakupljanje  
tkiva  
za patohistološku i  
RT-qPCR analizu



*Duncan i saradnici, 1998; Rasmussen i saradnici, 1989.*

# REZULTATI

## Procena opšte toksičnosti



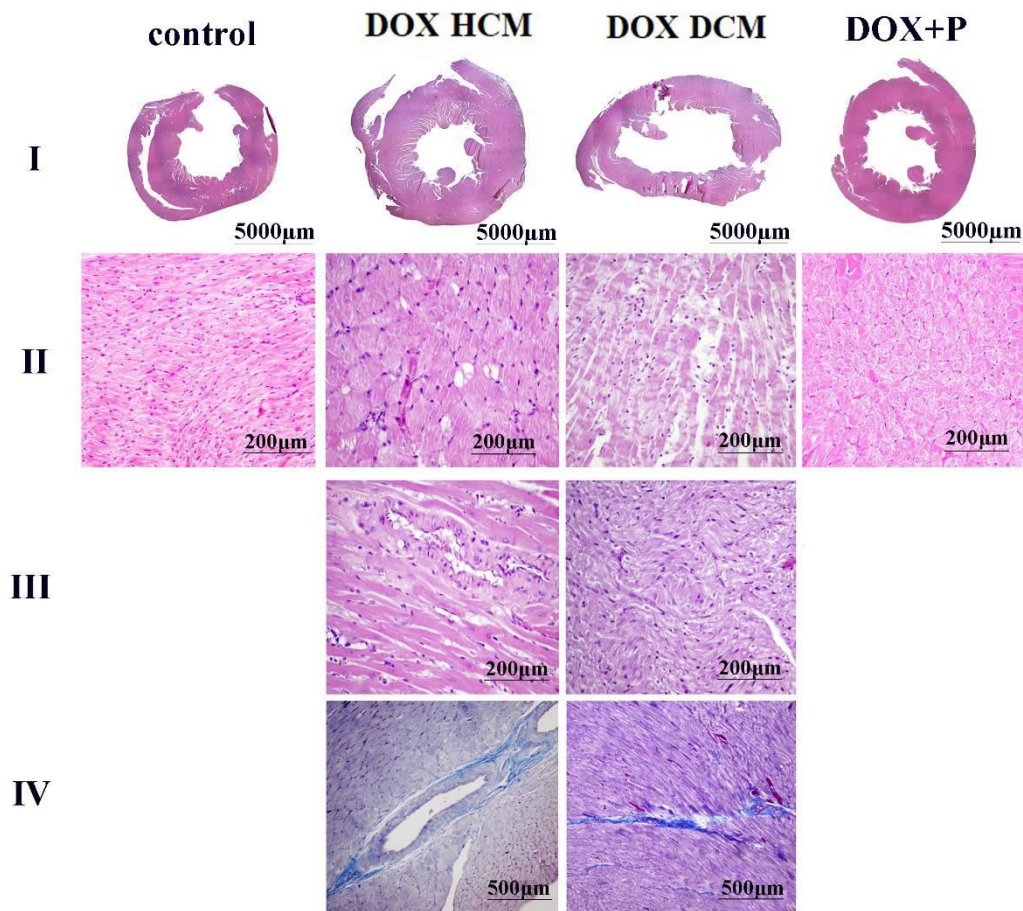
**Grafikon 2.** Kaplan-Majerova kriva preživljavanja i kriva promene telesne mase kod DOX i DOX+P pacova. *levi panel, \*p < 0,05 vs. control (log-rank Mantel-Cox test); desni panel, \*p < 0,05 (ANOVA ponovljenih merenja)*

# Ehokardiografska procena srčane morfologije i funkcije

parameter	control (n=7)		HCM (n=11)		DCM (n=12)		DOX+paroxetine (n=11)	
	before	after	before	after	before	after	before	after
IVSd (cm)	0.20±0.01	0.20±0.01	0.20±0.00	0.22±0.01	0.20±0.01	0.19±0.01	0.20±0.01	0.19±0.00
LVIDd (cm)	0.57±0.01	0.56±0.01	0.56±0.02	<b>0.49±0.02<sup>**†</sup></b>	0.52±0.02	<b>0.63±0.01<sup>**†</sup></b>	0.52±0.01	0.54±0.01
PWd (cm)	0.34±0.01	0.35±0.01	0.30±0.02	0.32±0.02	0.31±0.02	<b>0.28±0.01<sup>*††</sup></b>	0.29±0.01	0.30±0.01
EF <sub>LV</sub> (%)	94.68±2.00	92.54±1.19	92.33±2.14	92.11±1.39	94.05±1.46	<b>89.48±1.80<sup>**</sup></b>	91.74±1.39	91.70±1.05
EDV <sub>LV</sub> (ml)	0.44±0.02	0.42±0.05	0.39±0.03	<b>0.27±0.03<sup>**†</sup></b>	0.36±0.03	<b>0.56±0.04<sup>**†</sup></b>	0.34±0.02	0.38±0.02
LVMI	4.12±0.11	3.86±0.25	3.90±0.33	4.14±0.43	3.76±0.44	3.51±0.27	3.05±0.14	2.93±0.08
RWT	0.95±0.02	0.98±0.03	0.90±0.05	<b>1.11±0.06<sup>**</sup></b>	0.95±0.05	<b>0.72±0.03<sup>**††</sup></b>	0.94±0.02	0.91±0.02

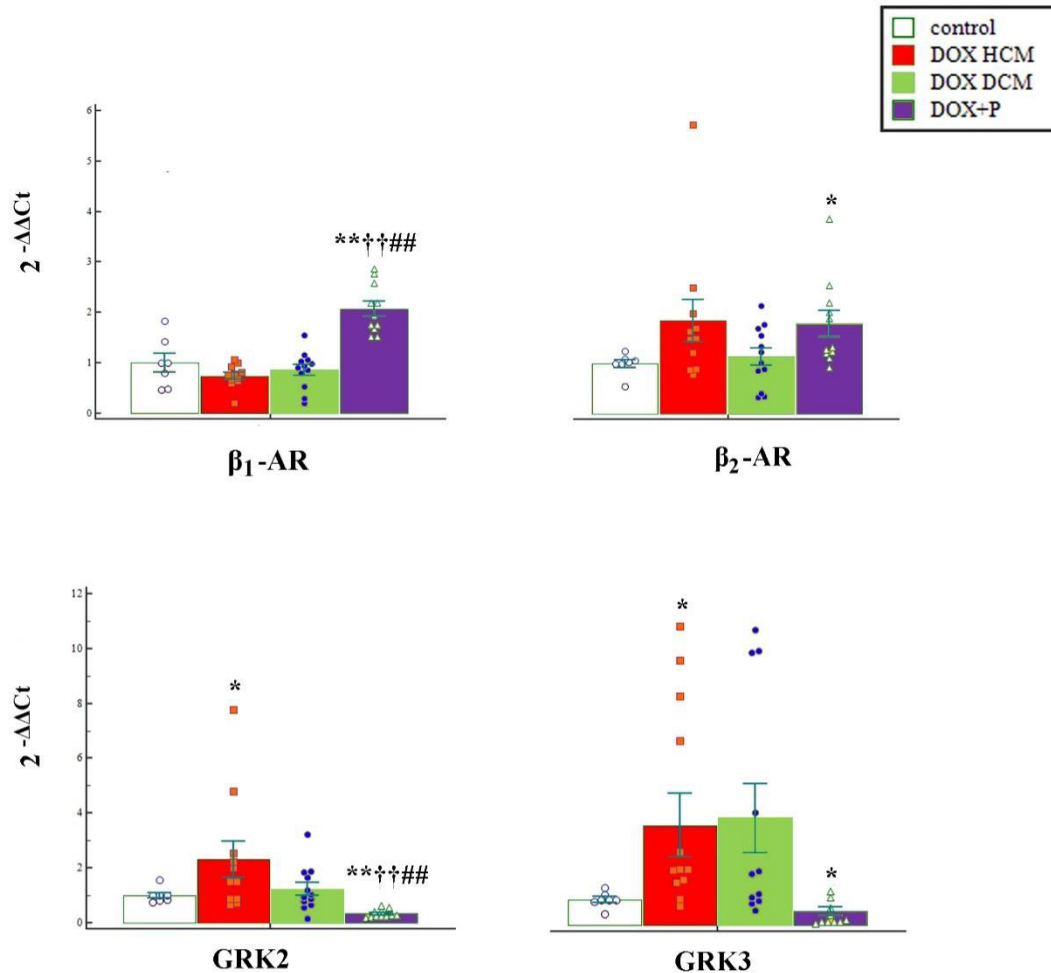
\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$  vs. vrednost pre (Studentov t-test za zavisne uzorke) † $p < 0.05$ ; †† $p < 0.01$  vs. control (Studentov t-test za nezavisne uzorke)

# Patohistološka analiza – histochemijska bojenja



Slika 2. Srčano mišićno tkivo kod pacova tretiranih doksorubicinom i kod pacova tretiranih doksorubicinom i paroksetinom.

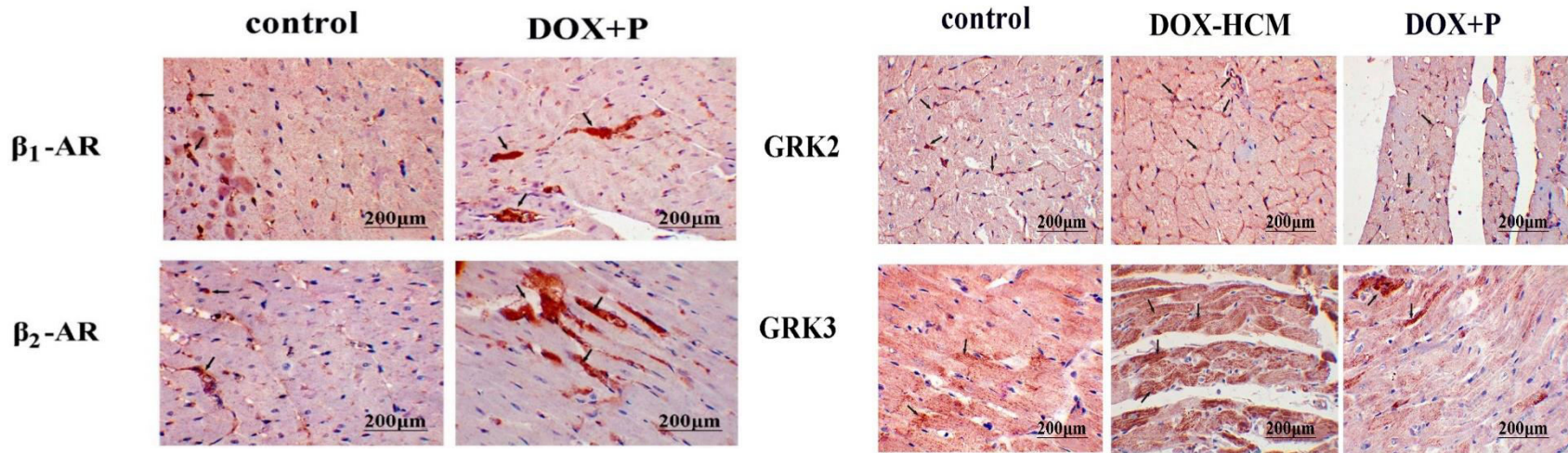
# Genska ekspresija $\beta_1$ -AR i $\beta_2$ -AR, GRK2, GRK3 u srčanom tkivu



**Grafikon 4.** Relativna mRNK ekspresija  $\beta_1$ -AR,  $\beta_2$ -AR, GRK2 i GRK3 u srčanom tkivu kod pacova tretiranih doksorubicinom i kod pacova tretiranih doksorubicinom i paroksetinom.

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  vs. control group; † $p < 0,05$ ; †† $p < 0,01$  vs. DOX-HCM; # $p < 0,05$ ; ## $p < 0,01$  vs. DOX-DCM (One-way ANOVA, praćena Tukey post hoc testom ili Kruskal-Wallis ANOVA praćena Mann-Whitney U testom)

# Patohistološka analiza – imunohistohemija



Slika 8. Reprezentativne fotomikrografije imunohistohemijskog bojenja  $\beta_1$ -AR,  $\beta_2$ -AR, GRK2 i GRK3 u srčanom tkivu.



# ZAKLJUČCI

- Pacovi kod kojih je **istovremeno primenjen doksorubicin i paroksetin** bili su dobrog opšteg stanja; tokom perioda praćenja dobijali su na telesnoj masi, a medijana preživljavanja bila je ista kao kod pacova iz kontrolne grupe.
- Ehokardiografski nalaz pokazao je očuvanu morfologiju i funkciju leve komore srca.
- Histopatološki otkrivene su diskretne degenerativne promene bez karakterističnih promena za doksorubicinsku kardiomiopatiju.
- Genska ekspresija i sinteza GRK2 i GRK3 bila je smanjena, a genska ekspresija i sinteza  $\beta_1$ -AR i  $\beta_2$ -AR povećana, što može predstavljati osnov **kardioprotektivnog efekta GRK2 inhibicije i očuvanja inotropne rezerve srca.**