Cancro ovarico: come contrastare la cardiotossicitÃ dei chemioterapici

Prof.ssa Alessandra Graziottin
Direttore del Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano

Commento a:
Nair M, Samidurai A, Das A, Kakar SS, Kukreja RC.
Ovarian cancer and the heart: pathophysiology, chemotherapy-induced cardiotoxicity, and new therapeutic strategies
J Ovarian Res. 2025 Apr 5;18(1):72. doi: 10.1186/s13048-025-01636-z. PMID: 40188339; PMCID: PMC11971845

Il cancro ovarico, uno dei tumori femminili più aggressivi e difficili da curare, rappresenta la settima neoplasia più diffusa fra le donne e l'ottava causa di morte oncologica nel mondo. Spesso viene definito "killer silenzioso", perché i sintomi iniziali sono sfumati e generici, portando a diagnosi tardive quando la malattia si è già estesa. Un dato scoperto dalla ricerca recente è che questo tumore frequentemente non nasce nelle ovaie, ma nelle tube. La genetica gioca un ruolo chiave: una storia familiare di tumori al seno o all'ovaio, e le mutazioni di geni protettivi come p53, BRCA1 e BRCA2, aumentano notevolmente il rischio di sviluppare la malattia.
In questo contesto, la review di Megha Nair e collaboratori, della Divisione di Cardiologia del Pauley Heart Center, presso la Virginia Commonwealth University School of Medicine (Richmond, Stati Uniti), si propone di approfondire le cause e la prevenzione del rischio cardiaco legato alle cure.

I regolatori nascosti del cancro: gli RNA non codificanti

All'interno delle cellule tumorali si trovano molecole speciali chiamate RNA non codificanti (ncRNA). A differenza dell'RNA comune, queste molecole non servono a fabbricare proteine, ma agiscono come veri e propri "interruttori molecolari" capaci di accendere o spegnere determinati geni, a favore della crescita del tumore. In particolare:
i **microRNA** (miRNA) sono piccolissimi frammenti che regolano la vita delle cellule. Nel tumore, molecole come il miR-214 aumentano a dismisura, aiutando le cellule maligne a sopravvivere e a resistere ai farmaci, mentre altre molecole protettive, come il miR-100, vengono drasticamente ridotte, abbreviando la sopravvivenza globale delle pazienti;
i **long non-coding RNA** (lncRNA) sono catene più lunghe che possono comportarsi come "spugne": catturano e neutralizzano i microRNA protettivi, impedendone l'azione di difesa. Per esempio, l'anomala abbondanza del lncRNA H19 altera i meccanismi di regolazione cellulare, rendendo il tumore insensibile a chemioterapici di uso comune come il carboplatino.
Al cuore del problema: il rischio cardiaco legato alle cure

La terapia iniziale per il cancro ovarico prevede l'intervento chirurgico seguito da una combinazione di farmaci chemioterapici tradizionali. Nonostante le cure funzionino molto bene all'inizio, circa il 70% delle pazienti va incontro a una recidiva. Quando questo accade, i medici devono ricorrere a farmaci di seconda linea, fra cui spicca la **doxorubicina** (DOX), un potente

chemioterapico della famiglia delle antracicline.
Questo farmaco è un'arma a doppio taglio: è efficace nel distruggere le cellule tumorali bloccando la replicazione del loro DNA, ma comporta un serio rischio di **cardiotossicità**, ossia di danneggiare gravemente e in modo irreversibile il muscolo cardiaco. Il motivo di questo danno risiede in un meccanismo cellulare ben preciso:
la doxorubicina mostra una spiccata **attrazione chimica** per la cardiolipina, una sostanza presente nei mitocondri (le "centrali energetiche" delle nostre cellule);
quando il farmaco si lega ai mitocondri cardiaci, scatena una produzione massiccia di **radicali liberi**;
i radicali liberi creano un forte **stress ossidativo**, una condizione di usura biologica che distrugge le fibre muscolari del cuore e uccide le cellule cardiache;
il **cuore** è l'organo più vulnerabile a questo attacco perché possiede pochissime difese antiossidanti naturali (come gli enzimi catalasi e glutatione perossidasi), che vengono consumate e azzerate rapidamente dal farmaco.
Clinicamente, il rischio aumenta con la dose accumulata nel tempo. Se si supera una determinata soglia di farmaco (500 mg/m²), più del 30% delle pazienti rischia di sviluppare una grave miocardiopatia. Questo danno può manifestarsi subito con aritmie, tachicardia e cali di pressione, oppure trasformarsi nel tempo in una dilatazione del cuore che porta all'insufficienza cardiaca cronica, una condizione in cui il cuore perde la forza di pompare il sangue. Inoltre, la presenza stessa del tumore in stadio avanzato può scatenare la **cachessia cardiaca**, un progressivo deperimento e indebolimento del muscolo cardiaco alimentato dall'infiammazione generale causata dal tumore.

Le soluzioni della ricerca: proteggere il cuore senza fermare le cure
Per superare proteggere il cuore delle pazienti, la scienza sta sperimentando soluzioni innovative:
la nanotecnologia: oggi la doxorubicina può essere racchiusa dentro microscopiche sfere di grasso chiamate liposomi. Questa formulazione speciale (chiamata DOXIL) viaggia nel sangue e si accumula selettivamente nel tumore sfruttando le pareti più aperte e permeabili dei vasi sanguigni tumorali. Le cellule del cuore sano, invece, hanno vasi sanguigni con giunzioni strettissime che sbarrano la strada a queste grandi sfere lipidiche. In tal modo, il farmaco colpisce il tumore ma risparmia il cuore, riducendo drasticamente il rischio cardiaco;
il riciclo dei farmaci per la disfunzione erettile (inibitori della PDE5): farmaci come il sildenafil (il noto Viagra) e il tadalafil stanno dimostrando una sorprendente doppia utilità. Bloccando l'enzima PDE5, aumentano una molecola segnale protettiva chiamata cGMP. Nelle cellule del tumore ovarico, questo incremento induce la morte delle cellule maligne. Al contrario, nelle cellule del cuore lo stesso meccanismo attiva uno scudo protettivo che blocca l'azione distruttiva dei radicali liberi, preservando la funzionalità del ventricolo sinistro senza ridurre l'efficacia della chemioterapia;
sostanze anti-ossidanti e protettive: il dexrazoxano è un farmaco che intrappola il ferro nel cuore, impedendogli di reagire con la doxorubicina e creare radicali liberi. Anche la melatonina si è rivelata un potente antiossidante capace di proteggere e stabilizzare i mitocondri cardiaci. Infine, farmaci comuni per la pressione come gli ACE-inibitori e i beta-bloccanti aiutano a mantenere il cuore stabile durante i cicli di cura.
Conclusioni
La nascita della **cardio-oncologia** testimonia l'importanza di un approccio medico moderno che non guardi solo alla distruzione del tumore, ma alla salvaguardia dell'intero organismo. Grazie

alle nuove combinazioni terapeutiche e ai progressi tecnologici, la medicina punta a sconfiggere il cancro ovarico offrendo alle pazienti terapie sempre più sicure ed efficaci, senza costringerle a scegliere fra la cura della malattia e la salute del cuore.