

The potential effect of LHRH agonists on myocardial angiogenesis

Potenciálny vplyv agonistov LHRH na myokardiálnu angiogénézu

Valášková Z¹, Hulín I¹, El Hassoun O², Polák Š², Mladosičová B¹

¹Oddelenie klinickej patofyziológie LF UK v Bratislave, Slovenská republika

Valaskova Z, Hulin I, El Hassoun O, Polak S, Mladosičova B. **The potential effect of LHRH agonists on myocardial angiogenesis.** Cardiology Lett. 2019;28(4-5):174–177

Abstract. Luteinizing hormone-releasing hormone agonists have anti-angiogenic effects in tumor tissue. They are also likely to be associated with an increased cardiovascular risk in patients with prostate carcinoma, especially in those with preexisting cardiac and vascular disease. Studies aiming to elucidate the mechanisms by which androgen deprivation therapy causes cardiovascular effects are rare. We believe that luteinizing hormone-releasing hormone agonists can impair myocardial angiogenesis. In patients with myocardial disease can deepen hypoxia, significantly worsen the condition of the myocardium, and therefore increase the risk of heart failure. Careful assessment of the myocardial status and consequent timing and typing of cancer therapy could minimize the adverse effects of treatment. Ideally through close cooperation between cardiologists and oncologists. Fig. 1, Ref. 25, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Key words: angiogenesis – cardiovascular risk – follicle stimulating hormone – LHRH agonist – testosterone

Valášková Z, Hulín I, El Hassoun O, Polák Š, Mladosičová B. **Potenciálny vplyv agonistov LHRH na myokardiálnu angiogénézu.** Cardiology Lett. 2019;28(4-5):174–177

Abstrakt. Agonisty hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón majú antiangiogénne účinky v nádorovom tkanive. Pravdepodobne súvisia aj so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom u pacientov s karcinómom prostaty, najmä u tých pacientov s pre existujúcim ochorením srdca a ciev. Štúdie zamerané na objasnenie mechanizmov, ktorými androgén deprivačná terapia ovplyvňuje kardiovaskulárny systém, sú zriedkavé. Domnievame sa, že agonisty hormónu uvoľňujúceho luteinizačný hormón poškodzujú angiogénézu v myokarde. U pacientov s ochorením myokardu prehĺbenie hypoxie významne zhorší stav myokardu a môže zvýšiť riziko srdcového zlyhania. Starostlivé vyhodnotenie stavu myokardu a následné načasovanie a typizácia nádorovej liečby by mohli minimalizovať nepriaznivé účinky terapie. V ideálnom prípade prostredníctvom úzkej spolupráce medzi kardiológmi a onkológmi. Obr. 1, Lit. 25, on-line full text (Free, PDF) www.cardiologyletters.sk

Kľúčové slová: agonista LHRH – angiogénéza – folikulostimulačný hormón – kardiovaskulárne riziko – testosterón

Agonisty LHRH sú najčastejšou formou androgén deprivačnej terapie (ADT) pri liečbe pacientov s karcinómom prostaty. Napriek tomu vzťah medzi agonistami LHRH

a kardiovaskulárnym (KV) ochorením zostáva kontroverzný (1, 2, 3). Viaceré štúdie uvádzajú, že nízke hladiny testosterónu korelujú so zlým KV stavom a so zvýšeným

Z¹ Oddelenia klinickej patofyziológie LF UK v Bratislave a ²Ústavu histológie a embryológie LF UK v Bratislave, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 28. októbra 2019; prijaté dňa 31. októbra 2019

Adresa pre korešpondenciu: RNDr. Zuzana Valášková, PhD., Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave, Sasinkova 4, 811 08 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: zuzana.valaskova@fmed.uniba.sk

Primárna práca autorov Valaskova Z, Hulin I, Hassoun OE, Polak S, Mladosičova B. The effect of GnRH agonists on angiogenesis and its implications for the myocardium in patients with cardiac risk bola uverejnená v: Bratisl Lek Listy. 2019;120(8):601-603. doi:10.4149/BLL_2019:098.

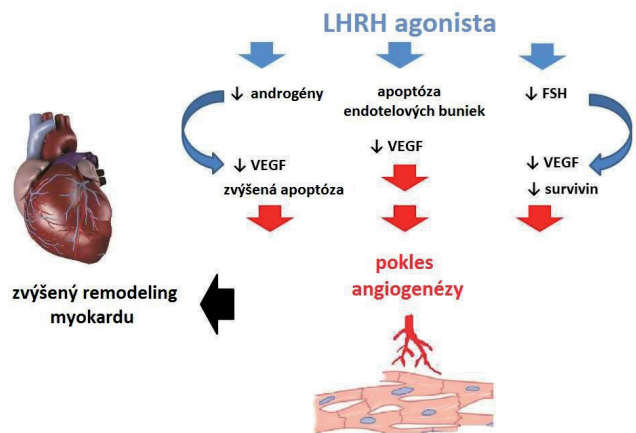
rizikom KV príhod (4). Keating et al. (5) ako prví autori zdôraznili, že použitie agonistov LHRH bolo spojené so zvýšeným rizikom infarktu myokardu (upravené HR, 1,11; $P = 0,03$). V podmienkach, keď sú nízke hladiny testosterónu indukované agonistami LHRH pri liečbe karcinómu prostaty, zvýšenie KV ochorení podporuje hypotézu, že nedostatok testosterónu zvyšuje riziko KV príhod. Najmä vtedy, keď sa vyskytuje u pacientov bez ďalších pridružených KV rizikových faktorov. Neexistujú však jednoznačné dôkazy o tom, že testosterónová terapia zvyšuje alebo znižuje riziko KV ochorenia (4). Mechanizmy KV účinkov agonistov LHRH nie sú dobre opísané. Na základe zistenia, že LHRH agonisty významne znižujú expresiu VEGF (6), sme presvedčení, že je potrebné skúmať ich možnú úlohu pri inhibícii myokardiálnej angiogenézy.

Angiogenéza v myokarde po infarkte

Kardiomyocyty vyžadujú dostatočný prietok krvi na udržanie vysokej metabolickej a kyslíkovej spotreby. Adekvátna perfúzia srdcového svalu zlepšuje funkcie srdca. Po ischemickej udalosti prebieha v myokarde rozsiahla prestavba, ktorú možno rozdeliť do troch rôznych, ale prekrývajúcich sa fáz (7).

V začiatkovej zápalovej fáze makrofágy a neutrofily odstraňujú nekrotické kardiomyocyty. Potom nasleduje proliferatívna fáza, v ktorej endotelové bunky a fibroblasty proliferujú a vytvárajú vaskularizované granulačné tkanivo, ktoré dá neskôr vznik jazve bohatej na kolagén. Celý tento proces má tendenciu zvyšovať fyzické napätie v susednom životaschopnom myokarde. Aj keď sa angiogenéza vyskytuje aj v granulačnom tkanive a má úlohu pri tvorbe infarktovej jazvy, neovaskularizácia susedného nepoškodeného myokardu je kľúčovým faktorom v procese remodelácie tkaniva po infarkte. Neovaskularizácia je tiež dôležitá pri prevencii srdcového zlyhania prostredníctvom regulácie hypertrofie a kontrakility kardiomyocytov. Obmedzená neovaskularizácia môže mať za následok nedostatočný prísun kyslíka a následnú stratu kardiomyocytov, atrofiu a intersticiálnu fibrózu, a môže predstavovať hlavnú príčinu dysfunkcie myokardu a srdcového zlyhania (7).

Angiogenéza je prirodzený mechanizmus na obnovenie perfúzie do ischemického myokardu po akútnom infarkte (AIM) a je jedným z determinantov prognózy pacienta. Koronárna angiogenéza je forma adaptácie myokardu na ischemické poškodenie. Obnovenie tkanivovej perfúzie je rozhodujúce pri prevencii väčšieho infarktu, systolického zhoršenia, prestavby ľavej komory a zlej prognózy pacienta (8, 9). Angiogenéza môže zlepšiť prietok krvi, revaskularizáciu a funkciu myokardu. Podporuje tiež nové mechanizmy na „opravu“ myokardu. Zhoršená neovaskularizácia v oblasti infarktu a následná metabolická nerovnováha sú dôležitými prispievateľmi k rozvoju srdcového zlyhania,



Obrázok 1 Potenciálny vzťah agonistu LHRH a angiogenézy

Agonista LHRH môže inhibovať expresiu angiogénnych faktorov VEGF a indukovať apoptózu endotelových buniek. LHRH agonista tiež znižuje syntézu androgénov a FSH. Na endotelových bunkách sú prítomné receptory pre androgény, FSH a tieto signálne molekuly regulujú expresiu VEGF. Kastrácia reguluje VEGF v normálnych tkanivách a môže viesť k zvýšenej apoptóze rôznych buniek. FSH pôsobí ako mitogén a pozitívny trofický faktor. FSH podporuje angiogenézu prostredníctvom mechanizmu závislého od VEGF a inhibuje apoptózu expresiou survivínu.

ktoré je z dlhodobého hľadiska hlavnou príčinou úmrtia u pacientov s AIM. Angiogenéza má preto rozhodujúcu úlohu pri korekcii myokardu počas prvých dní a týždňov po AIM (10). Prebieha ako viacúrovňový vysoko regulovaný proces spojený s expresiou proangiogénnych faktorov, migráciou a proliferáciou endotelových buniek a tvorbou kapilár (11).

Vaskulárne endotelové rastové faktory (VEGF), predovšetkým VEGF-A, súvisia s angiogenézou a môžu potenciálne chrániť ischemický myokard v začiatkových regeneračných fázach po AIM. VEGF ako selektívny mitogén pre endotelové bunky môže priamo stimulovať rast nových ciev. Zvýšené hladiny VEGF-A boli zistené v ischemickom myokarde, ako aj v sére pacientov po AIM (12). Napriek vysokým hladinám VEGF-A po akútnej ischemii je však úroveň neovaskularizácie v oblasti infarktu často nedostatočná (12, 13).

Agonisty LHRH inhibujú angiogenézu

Niekoľko štúdií sa zaoberalo účinkom liečby ADT na kardiovaskulárne riziko u pacientov s nádorom prostaty. Boli získané rôzne výsledky. Štúdie zamerané na objasnenie mechanizmov, ktorými agonisty LHRH a iné formy ADT ovplyvňujú KV štruktúry sú zriedkavé. Asai et al. (6) zistili, že LHRH agonisty inhibujú angiogénny proces a znižujú expresiu pro-angiogénneho VEGF-A v nádorovom tkanive.

Priamo indukujú apoptózu rôznych typov buniek (14). Je známe, že po AIM môžu hladiny testosterónu klesať. Neprítomnosť androgénov po infarkte myokardu môže viesť k zvýšenej apoptóze kardiomyocytov (15). Schopnosť LHRH inhibovať angiogénzu sa považuje za veľmi dôležitú v súvislosti s nádorovou angiogénzou pri karcinóme prostaty. Tento inhibičný účinok na druhej strane môže potenciálne ovplyvniť myokardiálnu angiogénzu a interferovať s kardiovaskulárnou adaptáciou a regeneráciou.

Agonisty LHRH sa viažu na receptory LHRH a spočiatku vedú k výraznému zvýšeniu testosterónu a dihydrotestosterónu, ale po jednom až troch týždňoch liečby je testosterón potlačený na $< 0,5$ ng/ml ($< 1,7$ nmol/l). Vyvolávajú tiež začiatkové zvýšenie hladín folikulostimulačného hormónu (FSH), potom nasleduje postupné znižovanie na približne 50 % hodnotu normálnej hladiny FSH. Neskôr FSH postupne stúpa (16, 17). Endotelové bunky exprimujú receptory pre androgény a FSH, ktoré regulujú produkciu VEGF. Agonisty LHRH môžu inhibovať angiogénzu ovplyvňovaním hladín androgénov a FSH.

• Testosterón a angiogénza

Testosterón je najdôležitejším fyziologickým androgénom u mužov. Vyše 90 % uvoľneného testosterónu sa priamo viaže a aktivuje intracelulárne androgénne receptory. Promótor VEGF je regulovaný prostredníctvom niekoľkých mechanizmov prostredníctvom jadrových receptorov, vrátane androgénneho receptora. Androgény sa podieľajú na regulácii expresie VEGF-A a HIF-1 α (18). Kastrácia inhibuje expresiu VEGF, ale nie bFGF, a pokles androgénov spôsobuje vaskulárnu regresiu, ktorá je výsledkom zníženej expresie VEGF v bunkách, ale aj apoptózou endotelových buniek (19). V predklinických modeloch hypogonádne samce preukázali nižšie hladiny cirkulujúcich endotelových progenitorových buniek v porovnaní s kontrolami, ktoré boli refraktérne na podávanie testosterónu (20).

• Folikulostimulačný hormón a angiogénza

Endotelové bunky exprimujú receptory pre FSH, ktorý stimuluje angiogénzu mechanizmom závislým od VEGF (21). In vitro podmienkach podávanie FSH významne zvýšila expresiu VEGF v endotelových bunkách v závislosti od dávky a času (22). FSH stimuluje expresiu HIF-1 a je silným induktorom reaktívnych druhov kyslíka, ktoré zase ovplyvňujú expresiu a reguláciu VEGF, a angiogénzu (23). Okrem toho FSH zvyšuje expresiu survivínu, ktorý podporuje prežívanie endotelových buniek. Produkcia survivínu v myokarde potkanov po AIM bola študovaná a zistilo sa, že survivín významne inhibuje expresiu proapoptických faktorov. Survivín znižuje apoptický index kardiomyocytov a znižuje oblasť infarktu (24). Predpokladáme, že pokles FSH môže zhoršiť angiogénzu. Účinok ADT na hladiny FSH je však rôzny (25).

Záver

Mechanizmy KV účinkov agonistov LHRH nie sú objasnené. Na základe zistenia, že LHRH agonisty významne znižujú expresiu VEGF (6) znižovaním hladín FSH a androgénov, sme presvedčení, že je potrebné skúmať ich možnú úlohu pri zhoršovaní myokardiálnej angiogénzy. Úsilie o definovanie skupín pacientov s karcinómom prostaty, ktorí by mohli mať prospech z androgénovej deprivácie a snaha o „liečbu na mieru“, stále pokračujú. Zdá sa, že pacientom po infarkte myokardu by sa mala venovať osobitná pozornosť v čase, keď je myokardiálna angiogénza prevenciou srdcového zlyhania.

Aj keď infarkt myokardu spôsobuje spontánnu angiogénnu reakciu, ktorá má potenciál obnoviť prietok krvi v myokarde, tento obranný mechanizmus je často nedostatočný na obnovenie optimálnej perfúzie myokardu (12, 13). Na skúmanie interakcií medzi hormonálnou liečbou a vaskulatúrou sú potrebné ďalšie štúdie. Dôležitým aspektom je účinok agonistov LHRH na angiogénzu. Lokálna hypoxia stimuluje angiogénzu v myokarde, ale tiež stimuluje apoptózu. Myslíme si, že to bude mať za následok súčasnú regeneráciu a súčasné poškodzovanie tkaniva. Je potrebné prehodnotiť súčasné názory založené na nových objavoch a štúdiách zložitých vzťahov. Vynára sa otázka, či by sa takéto štúdie mohli v budúcnosti použiť na určenie oblastí hypoxie v myokarde.

Literatúra

1. Albertsen PC, Klotz L, Tombal B, et al. Cardiovascular morbidity associated with gonadotropin releasing hormone agonists and an antagonist. *Eur Urol* 2014;65:565–573.
2. Poljak Z, Hulin I, Maruscakova L, et al. Androgen deprivation therapy and cardiovascular complications. *Bratisl Med J* 2016;117:557–561.
3. Poljak Z, Hulin I, Maruscakova L, et al. Are GnRH and FSH potentially damaging factors in the cardiovascular system? *Pharmazie* 2018;73:187–190.
4. Elagizi A, Köhler TS, Lavie CJ. Testosterone and cardiovascular health. *Mayo Clin Proc* 2018;93:83–100.
5. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448–4456.
6. Asai A, Miyata Y, Matsuo T, et al. Changes in lymphangiogenesis and vascular endothelial growth factor expression by neoadjuvant hormonal therapy in prostate cancer patients. *Prostate* 2017;77:255–262.
7. Frangiogiannis NG. The mechanistic basis of infarct healing. *Antioxid Redox Signal* 2006;8:1907–1939.
8. Bodi V, Monmeneu JV, Ortiz-Perez JT, et al. Prediction of Reverse Remodeling at Cardiac MR Imaging Soon after First ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Results of a Large Prospective Registry. *Radiology* 2016;278:54–63.

9. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, et al. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2016;37:1024–1033.
10. Cochain C, Channon KM, Silvestre JS. Angiogenesis in the infarcted myocardium. *Antioxid Redox Signal* 2013;18:1100–1113.
11. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature* 2005;438(7070):967–974.
12. Hueso L, Rios-Navarro C, Ruiz-Sauri A, et al. Dynamics and implications of circulating anti-angiogenic VEGF-A165b isoform in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Sci Rep* 2017;7:9962.
13. Albrecht-Schgoer K, Schgoer W, Holfeld J, et al. The angiogenic factor secretoneurin induces coronary angiogenesis in a model of myocardial infarction by stimulation of vascular endothelial growth factor signaling in endothelial cells. *Circulation* 2012;126:2491–2501.
14. Meresman GF, Bilotas MA, Lombardi E, et al. Effect of GnRH analogues on apoptosis and release of interleukin-1 β and vascular endothelial growth factor in endometrial cell cultures from patients with endometriosis. *Hum Reprod* 2003;18:1767–1771.
15. Wang XF, Qu XQ, Zhang TT, et al. Testosterone suppresses ventricular remodeling and improves left ventricular function in rats following myocardial infarction. *Exp Ther Med* 2015;9:1283–1291.
16. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int* 2008;102:1531–1538.
17. Lepor H, Shore ND. LHRH Agonists for the treatment of prostate cancer: 2012. *Rev Urol* 2012;14:1–12.
18. Czaja E, Wiecech-Rojkiewicz I, Knapczyk-Stwora K, et al. The impact of antiandrogen flutamide on the hypoxia inducible factor 1 α and vascular endothelial growth factor A gene and protein expression in the pig placenta during late pregnancy. *Folia Histochem Cytobiol* 2017;55:159–167.
19. Woodward WA, Wachsberger P, Burd R, et al. Effects of androgen suppression and radiation on prostate cancer suggest a role for angiogenesis blockade. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8:127–132.
20. Foresta C, Caretta N, Lana A, et al. Reduced number of circulating endothelial progenitor cells in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4599–4602.
21. Stilley JA, Guan R, Duffy DM, et al. Signaling through FSH receptors on human umbilical vein endothelial cells promotes angiogenesis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E813–20.
22. Huang Y, Hua K, Zhou X, et al. Activation of the PI3K/AKT pathway mediates FSH-stimulated VEGF expression in ovarian serous cystadenocarcinoma. *Cell Res* 2008;18:780–791.
23. Ushio-Fukai M, Nakamura Y. Reactive oxygen species and angiogenesis: NADPH oxidase as target for cancer therapy. *Cancer Lett* 2008;266:37–52.
24. Yang M, Li B, Liu J, et al. Protection effect of survivin protein overexpression on acute myocardial infarction in rats. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:12995–3000.
25. Margel D, Peer A, Ber Y, et al. Early cardiovascular morbidity in a pilot prospective randomized trial comparing LHRH agonist and antagonist among patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2017;197:suppl e768.