
PhD THESIS - ABSTRACT

Inflammation and progressive atherosclerotic coronary artery disease

PhD Student **Mihaela-Ioana Dregoesc**

PhD Coordinator Prof.dr. **Adrian Corneliu Iancu**



UMF

UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

SUMMARY

INTRODUCTION	15
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE	
1. Atherogenesis	19
1.1. The normal endothelium	19
1.2. Endothelial dysfunction - inflammation triggers, mechanisms	20
1.2.1. Oxidized lipoproteins	21
1.2.2. Hypertension	21
1.2.3. Diabetes	22
1.2.4. Obesity	22
1.2.5. Smoking	22
1.2.6. Aging	22
1.2.7. Infection	22
1.3. Inflammation and atherogenesis	23
2. The atherosclerotic lesion	25
2.1. Types of atherosclerotic lesions	25
2.2. Types of plaques involved in acute coronary syndromes	27
2.2.1. Plaque rupture	28
2.2.2. Plaque erosion	28
2.2.3. The calcified nodule	29
2.3. Thrombosis	29
3. Innate immunity and monocyte activation in coronary atherosclerosis	32
3.1. Monocyte activation in coronary atherosclerosis	32
3.2. Monocyte differentiation into macrophages. Macrophage polarization	34
3.3. Monocyte-derived macrophages and the accumulation of the lipid core	35
3.4. The activated monocyte and intra-plaque angiogenesis	35
3.5. Monocyte-platelet aggregates	35
3.6. The inflammasomes	36
PERSONAL CONTRIBUTION	
1. Objectives	39
2. Study 1 - Monocytes subtypes as predictors of acute cardiovascular events in patients with symptomatic stable coronary artery disease	
2.1. Introduction	41

2.2. Objectives	41
2.3. Methods	41
2.3.1. PBMCs isolation	42
2.3.2. Flow cytometry analysis – Fluorescence-activated cell sorting	42
2.3.3. Statistical analysis	45
2.4. Results	46
2.4.1. MACE-free survival analysis	51
2.5. Discussions	56
2.6. Conclusions	59
3. Study 2 - The missing link - Microvascular obstruction does not predict by itself adverse long-term left ventricular remodeling in acute ST-segment elevation myocardial infarction survivors	
3.1. Introduction	61
3.2. Objectives	61
3.3. Methods	62
3.3.1. Statistical analysis	64
3.4. Results	65
3.4.1. The echocardiographic parameters of MVO	66
3.4.2. Left ventricular remodeling	68
3.5. Discussions	69
3.6. Conclusions	72
4. Study 3 – In acute ST-segment elevation myocardial infarction, the absence of collateral flow is linked to the extent of microvascular obstruction	
4.1. Introduction	73
4.2. Objectives	73
4.3. Methods	74
4.3.1. Statistical analysis	75
4.4. Results	77
4.4.1. Patient characteristics	77
4.4.2. CWP and cardiac MRI parameters and the clinical, electrocardiographic and angiographic markers of no-reflow	79
4.4.3. The association between CWP and cardiac MRI parameters	80
4.4.4. Coronary collateral flow	84
4.5. Discussions	88
4.6. Conclusions	90
5. General discussions	91

6. General conclusions	95
7. Novelty and innovation	97
REFERENCES	99

KEY WORDS: coronary atherosclerosis; inflammation; innate immunity; ST-segment elevation myocardial infarction; coronary wedge pressure; microvascular obstruction; cardiac magnetic resonance imaging.

Introduction

Atherosclerotic coronary artery disease (CAD) is one of the most studied conditions in cardiovascular medicine. The spectrum of CAD ranges from stable presentations, like exertional angina, to life-threatening acute coronary syndromes (ACS).

In the last decades, multiple strategies have been developed and applied for the prevention and treatment of CAD. Despite the advances in risk factors identification and control, and in spite of improved secondary prevention measures, CAD remains the greatest cause of morbidity and mortality worldwide. The factors related to atherosclerosis development have been extensively evaluated. However, the predictors of disease progression and plaque destabilization are poorly characterized.

What is more, in the setting of ACS, recanalization of the culprit epicardial vessel is not synonymous with successful myocardial reperfusion. There is a lack of evidence with regard to the mechanisms through which intravascular and intramyocardial inflammation determine the extent of microvascular damage and adverse left ventricular remodeling. There are currently no validated methods for the early prediction of such negative evolution.

The present thesis assesses, for the first time, the role of innate immunity in coronary atherosclerosis progression in a selected population of stable symptomatic CAD patients, with no previous history of acute thrombotic events. Specifically, it evaluates monocyte subtypes as predictors of plaque destabilization and first ever acute cardiovascular event development. Also, in the setting of acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), it defines the concept of pre-revascularization microvascular obstruction (MVO) and tests the association between pre-revascularization measured coronary wedge pressure (CWP) – a marker of severe microcirculatory damage and intramyocardial inflammation, the echocardiographic parameters of MVO and long-term left ventricular adverse remodeling in a high-risk patient population. Last, but not least, given the yet unclear existing literature data, it evaluates for the first time the association between CWP, collateral flow and MVO as assessed by the gold standard of cardiac magnetic resonance imaging (MRI).

The significance of monocyte heterogeneity and the mechanisms through which monocyte subsets influence the pathogenesis of cardiovascular diseases could open the way for new therapeutic targets, both in patients with stable coronary atherosclerosis, as well as in those with a past history of acute thrombotic events. On the other hand, in the setting of STEMI, identifying early measurable predictors of MVO and adverse left ventricular remodeling may lead to the reconsideration of anti-

inflammatory and microcirculatory directed therapies, beneficial adjuvants to a more targeted, immunomodulatory strategy.

The present thesis is a result of the HORIZON 2020 European Research Program – “REPROGRAM: Targeting epigenetic REPROGRamming of innate immune cells in Atherosclerosis Management and other chronic inflammatory diseases” (grant agreement no. 667837) and of the PN-III-P4-ID-PCE-2016-0393 Project – “The effect of glucocorticoid therapy on left ventricular remodeling in acute ST-segment elevation myocardial infarction: RECONSIDER” (clinicaltrials.gov NCT03371784). It is also a consequence of the continuous research efforts carried by “Niculae Stancioiu” Heart Institute’s Cardiology Department on the role of invasive coronary physiology indices in the evaluation of microcirculatory damage and the prediction of post-myocardial infarction left ventricular remodeling.

Objectives

- To evaluate monocyte subtypes as predictors of plaque destabilization and acute cardiovascular event development in a cohort of patients with symptomatic stable coronary artery disease.
- To determine whether in the setting of STEMI, the recognized echocardiographic parameters of MVO predict to the same extent as CWP, a marker of both inflammation and microvascular injury, the development of adverse left ventricular remodeling.
- To evaluate the correlation between pre-revascularization measured CWP, angiographic collateral flow and MVO, as assessed by cardiac MRI, the gold standard in the evaluation of microcirculatory damage.

Study 1 – Monocytes subtypes as predictors of acute cardiovascular events in patients with symptomatic stable coronary artery disease

Objectives

The aim of this study was to assess monocyte subtypes as predictors of plaque destabilization and acute cardiovascular event development in a cohort of patients with symptomatic stable coronary artery disease.

Methods

This was a prospective, observational, single-center, cohort study that enrolled 113 consecutive patients with symptomatic stable coronary artery disease and no past history of acute coronary syndrome, stroke, transient ischemic attack, or acute limb ischemia. Human peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated from buffy coats using Ficoll-Paque. The samples were analyzed using a BD FACS Canto II

Flow Cytometer. CD14+, CD16+, and CD11b+ PBMCs were displayed as percentages out of 100,000 events.

Patient follow-up was performed after 18 months. The primary end-point consisted of major adverse cardiovascular events (MACE). The term MACE referred to any intervening acute cardiovascular event, or coronary revascularization. The term “cardiovascular event” included acute coronary syndromes, stroke or transient ischemic attacks, episodes of acute limb ischemia, or cardiovascular death.

Results

At 18 months follow-up, 32 patients (28.3%) reached the primary end-point. Of these, 21 patients (18.6%) developed an acute cardiovascular event, while the rest of 11 (9.73%) underwent either percutaneous coronary intervention (PCI) or coronary artery bypass grafting for symptomatic relief.

Patients who developed MACE had more classical CD14+CD16- ($P=0.02$), and less intermediate CD14++CD16+ ($P=0.03$) and non-classical CD14+CD16+ monocytes ($P=0.09$) as compared to those who remained asymptomatic. Monocyte populations did not differ between groups with regard to the presence of the CD11b marker. A higher proportion of non-classical CD11b+ monocytes was observed in patients with body mass index $>30\text{kg}/\text{sqm}$.

At the multivariate logistic regression analysis, only classical CD14+CD16- monocytes (OR 1.18, 95%CI 1.022-1.375, $P=0.02$) and BMI (1.27, 95%CI 1.060-1.542, $P=0.01$) emerged as independent predictors for MACE at 18 months follow-up. Other factors associated with an increased event rate were high neutrophil/lymphocyte ratio, low LVEF, and the presence of multivascular disease.

Conclusion

A significant association was observed between the subpopulation of classical CD14+/CD16- monocytes and the rate of MACE at 18 months follow-up. Elevated classical CD14+/CD16- monocytes were associated with cardiovascular events independently of age, waist, body mass index, diabetes, glycemic and creatinine values, or erythrocyte sedimentation rate.

The significance of monocyte heterogeneity and the mechanisms through which monocyte subsets influence the pathogenesis of cardiovascular diseases represents one of the main current basic and clinical research goals. A definitive answer to this question would open the way to new therapeutic targets for plaque stabilization and the prevention of acute thrombotic events in patients with established clinical atherosclerosis.

Study 2 - The missing link - Microvascular obstruction does not predict by itself adverse long-term left ventricular remodeling in acute ST-segment elevation myocardial infarction survivors

Objectives

The aim of this study was to determine whether MVO, as assessed by the echocardiographic Doppler flow parameters, can predict left ventricular remodeling at long term follow-up to the same extent as pre-revascularization CWP, a marker of both MVO and intramyocardial inflammation, in a group of acute anterior STEMI survivors.

Methods

Twenty-four patients with mechanically reperfused anterior STEMI were divided into two groups based on the 38mmHg CWP cut-off for adverse left ventricular remodeling. Diastolic deceleration time (DDT), coronary flow reserve (CFR), systolic retrograde flow, peak systolic and peak diastolic velocities in the infarct related artery were determined three to five days after revascularization. An echocardiographic 20% increase in left ventricular volumes defined adverse remodeling.

Results

No significant differences were recorded between groups with regard to the echocardiographic parameters of MVO. No significant correlation was identified between CWP on one side and DDT ($P=0.30$) and CFR ($P=0.39$) on the other, irrespective of total ischemic time and extracted thrombus length. No difference in five years follow-up left ventricular remodeling was detected in patients with $DDT < 900$ msec as compared to those with $DDT \geq 900$ msec. The medium increase in left ventricular end-systolic volume in patients with low CWP was 24.78%, while it reached 127.27% ($P=0.03$) in patients with $CWP > 38$ mmHg.

Conclusions

CWP did not correlate with the surrogate parameters for MVO, but it was a predictor of left ventricular remodeling. None of the echocardiographic MVO parameters was associated with adverse remodeling at five years follow-up. MVO is a necessary but not a sufficient factor in the determinism of a poor prognosis after reperfused STEMI. Interstitial inflammation and intramyocardial hemorrhage are to be further evaluated as main adjuvants for adverse long-term left ventricular remodeling. On the other hand, the anti-inflammatory and anti-platelet effects of downstream GP IIb/IIIa inhibitors need future consideration as a targeted therapy for this category of high-risk patients.

Study 3 – In acute ST-segment elevation myocardial infarction, the absence of collateral flow is linked to the extent of microvascular obstruction and myocardial necrosis

Objectives

The present research aimed to evaluate the correlation between pre-revascularization CWP, angiographic collateral flow and MVO, as assessed by cardiac MRI, the gold standard in the evaluation of microcirculatory damage.

Methods

Forty-five consecutive patients with acute STEMI underwent pressure-wire based CWP measurement, followed by culprit artery revascularization. Collateralization was evaluated according to the Rentrop grading system. Cardiac MRI was performed three-to-five days after the index event. Infarct size, MVO, intramyocardial oedema, and intramyocardial haemorrhage (IMH) were expressed as percentage of left ventricular mass.

Results

Significant negative correlations were identified between mean CWP and necrosis ($P=0.02$), MVO ($P=0.04$), intramyocardial oedema ($P=0.04$), and IMH ($P=0.05$), respectively. ROC curve analysis showed a strong association between mean CWP and an MVO extent $>0.6\%$ of left ventricular mass, as detected by cardiac MRI (AUC = 0.712, $P=0.02$). A similarly strong association was identified between mean CWP and the presence of IMH (AUC = 0.730, $P=0.02$). Based on the Youden index, the optimal cutoff value for CWP in predicting the presence of IMH at three to five days after revascularization was 25.5mmHg.

A statistically significant positive correlation was revealed between MVO on one side and necrosis ($P<0.001$), intramyocardial edema ($P=0.001$), and IMH ($P<0.001$) on the other.

Mean CWP was positively correlated with Rentrop grade ($P=0.04$). Collateral circulation was absent in 75% of patients with $CWP<25.5\text{mmHg}$, and in only 40% of those with $CWP\geq 25.5\text{mmHg}$ ($P=0.01$). Necrosis had a greater extent in patients with Rentrop grade <2 (15.79 vs. 8.89% in patients with Rentrop grade ≥ 2 , $P=0.08$).

Conclusions

The present study evaluated the relationship between pre-revascularization CWP, coronary collateral flow and MVO in the setting of acute STEMI. CWP was negatively correlated with necrosis, intramyocardial edema, MVO, and IMH, as assessed by cardiac MRI. A $CWP\leq 25.5\text{mmHg}$ predicted the presence of IMH. The study brings important evidence regarding the prognostic value of pre-revascularization measured CWP and opens the way for more specific, targeted therapeutic strategies.

Novelty and innovation

The thesis, on the whole, presents the impact of inflammation on atherosclerosis progression and patient prognosis, both in the setting of stable coronary artery disease and in the more dramatic context of acute STEMI.

The three studies have several elements of innovation, both on their own and taken together.

Specifically, we demonstrated for the first time that in patients with stable CAD and no past history of acute thrombotic events, with angiographically documented atherosclerosis, classical CD14+CD16- monocytes are associated with the rate of MACE at follow-up, independent of the presence of classic cardiovascular risk factors. The angiographic proof of coronary atherosclerosis and the absence of past acute thrombotic events sustain the role of innate immunity in disease progression and plaque destabilization. The association was independent from the presence of classic risk factors, raising awareness on the reduced efficacy of currently applied secondary prevention measures on the immunological pathways involved in the evolution of the disease.

What is more, in the setting of high-risk anterior STEMI, with non-collateralized left anterior descending artery occlusion, we were the first to evaluate the association between pre-revascularization measured CWP, the echocardiographic parameters of MVO and long-term left ventricular adverse remodeling, and the first to define the concept of pre-procedural MVO. Pre-revascularization measured CWP is a marker of severe microcirculatory damage and of intramyocardial inflammation. It reveals the compressive effect of interstitial edema on the microvessels. Through its association with long-term left ventricular remodeling it supports the theory of the pre-procedural inflammatory embolism and confirms its role in the determinism of MVO, intramyocardial edema and hemorrhage.

Last, but not least, the thesis includes the first research that confirmed the association between pre-revascularization CWP, coronary collateral flow and MVO, as assessed by the gold standard of cardiac MRI, and brings new evidence on the prognostic value of coronary physiology indices in the setting of acute STEMI.

Taken as a whole, the three studies bring together two ends of the spectrum of one disease: coronary atherosclerosis. They evaluate the role of innate immunity in plaque evolution and destabilization and raise the hypothesis of a relationship between intravascular and intramyocardial inflammation in the setting of STEMI.

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Inflamația și boala coronariană aterosclerotică progresivă

Doctorand **Mihaela-Ioana Dreagoesc**

Conducător de doctorat Prof.dr. **Adrian Corneliu Iancu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

Cuprins

INTRODUCERE	15
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	
1. Aterogeneza	19
1.1. Endoteliul normal	19
1.2. Disfuncția endotelială – triggeri inflamatori, mecanisme	20
1.2.1. Lipoproteine oxidate	21
1.2.2. Hipertensiunea	21
1.2.3. Diabetul	22
1.2.4. Obezitatea	22
1.2.5. Fumatul	22
1.2.6. Îmbăătrânirea	22
1.2.7. Infecția	22
1.3. Inflamația și ateroscleroza	23
2. Leziunea aterosclerotică	25
2.1. Tipuri de leziuni aterosclerotice	25
2.2. Tipuri de plăci implicate în sindroamele coronariene acute	27
2.2.1. Placa ruptă	28
2.2.2. Placa erodată	28
2.2.3. Nodulul calcific	29
2.3. Thromboza	29
3. Imunitatea nativă și activarea monocitară în ateroscleroza coronariană	32
3.1. activarea monocitară în ateroscleroza coronariană	32
3.2. Diferențierea monocitelor în macrofage. Polarizarea macrofagelor	34
3.3. Monocite derivate din macrofage și acumularea în miezul lipidic	35
3.4. Monocitul activat și angiogeneza de la nivelul plăcii	35
3.5. Agregate monocito-trombocitare	35
3.6. Inflamasomii	36
CONTRIBUȚIA PERSONALĂ	
1. Obiective	39
2. Studiul 1 – Subtipurile monocitare ca predictorii de evenimente cardiovasculare acute la pacienții simptomatici cu boală coronariană aterosclerotică stabilă	
2.1. Introducere	41

2.2. Obiective	41
2.3. Metode	41
2.3.1. Izolarea PBMCs	42
2.3.2. Analiza flow citometrică – Sortare celulară prin fluorescență activată	42
2.3.3. Analiza statistică	45
2.4. Rezultate	46
2.4.1. Analiza de supraviețuire liberă de evenimente	51
2.5. Discuții	56
2.6. Concluzii	59
3. Studiul 2 – Veriga lipsă – Obstrucția microvasculară nu prezice independent remodelarea adversă ventriculară stângă pe termen lung la supraviețuitorii post-infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST	
3.1. Introducere	61
3.2. Obiective	61
3.3. Metode	62
3.3.1. Analiza statistică	64
3.4. Rezultate	65
3.4.1. Parametri ecocardiografici de MVO	66
3.4.2. Remodelarea ventriculară stângă	68
3.5. Discuții	69
3.6. Concluzii	72
4. Studiul 3 – În infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, absența fluxului collateral este corelată cu extensia obstrucției microvasculare	
4.1. Introducere	73
4.2. Obiective	73
4.3. Metode	74
4.3.1. Analiza statistică	75
4.4. Rezultate	77
4.4.1. Caracteristicile pacienților	77
4.4.2. CWP și parametri RMN cardiac și relația cu markerii clinici, electrocardiografici și angiografici de no-reflow	79
4.4.3. Asocierea CWP cu parametri RMN cardiac	80
4.4.4. Fluxul coronarian colateral	84
4.5. Discuții	88
4.6. Concluzii	90

5. Discuții generale	91
6. Concluzii generale	95
7. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei	97

REFERINȚE BIBLIOGRAFICE	99
--------------------------------	----

CUVINTE CHEIE: ateroscleroză coronariană; inflamație; imunitate netivă; infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST; presiune coronariană blocată; obstrucție microvasculară; rezonanță magnetică cardiacă.

Introducere

Boala coronariană aterosclerotică (CAD) este una dintre cele mai studiate afecțiuni din medicina cardiovasculară. Spectrul CAD se întinde de la prezentări stabile, ca angina pectorală de efort, până la sindroame coronariene acute (ACS), amenințătoare de viață.

În ultimele decade au fost dezvoltate și aplicate multiple strategii pentru prevenția și tratamentul CAD. În ciuda progreselor făcute pentru identificarea și controlul factorilor de risc, și în ciuda îmbunătățirii măsurilor de prevenție secundară, CAD rămâne cea mai importantă cauză de morbiditate și mortalitate la nivel mondial. Factorii legați de dezvoltarea aterosclerozei au fost evaluați extensiv. Totuși, predictorii progresiei bolii și ai destabilizării plăcii de aterom sunt insuficient caracterizați.

Mai mult, în contextul ACS, recanalizarea arteri implicate în infarct nu este sinonimă cu o reperfuzie miocardică de succes. Există o lipsă a dovezilor cu privire la mecanismele prin care inflamația intravasculară și intramiocardică determină extensia distrucției microvasculare și remodelarea adversă ventriculară stângă. În prezent nu există metode validate pentru predicția precoce a unei asemenea evoluții negative.

Teza evaluează pentru prima dată rolul imunității native în progresia aterosclerozei coronariene într-o populație selecționată de pacienți simptomatici cu CAD, fără istoric cunoscut de evenimente trombotice acute. Mai specific, evaluează populațiile monocitare ca predictor al destabilizării plăcii de aterom și ai dezvoltării unui prim eveniment cardiovascular acut. De asemenea, în contextul infarctului miocardic acut cu supradenivelare de segment ST (STEMI), definește conceptul de obstrucție microvasculară (MVO) pre-procedurală și testează asocierea dintre presiunea coronariană blocată (CWP) măsurată pre-revascularizare – un marker de disfuncție microcirculatorie severă și de inflamație intramiocardică, parametri ecocardiografici de MVO și remodelarea ventriculară stângă adversă într-o populație de pacienți cu risc înalt. În cele din urmă, date fiind informațiile ceconcludente din literatura de specialitate, evaluează pentru prima dată asocierea dintre CWP, fluxul colateral și MVO, prin prisma gold standardului reprezentat de imagistica prin rezonanță magnetică cardiacă (MRI).

Semnificația heterogenității monocitare și mecanismele prin care subtipurile monocitare influențează patogeneza bolilor cardiovasculare ar putea deschide calea pentru noi ținte terapeutice, atât la pacienții cu ateroscleroză coronariană stabilă, cât și la cei cu antecedente de evenimente trombotice acute.

Pe de altă parte, în contextul STEMI, identificarea unor predictorii măsurabili, precoce, ai MVO și ai remodelării ventriculare stângi ar putea duce la reconsiderarea terapiilor direcționate asupra inflamației și disfuncției microcirculatorii, adjuvanți benefici ai unei strategii mai specifice, imunomodulatorii.

Această teză este rezultatul Proiectului de Cercetare European HORIZON 2020 - "REPROGRAM: Targeting epigenetic REPROGRamming of innate immune cells in Atherosclerosis Management and other chronic inflammatory diseases" (număr grant 667837) și al Proiectului PN-III-P4-ID-PCE-2016-0393 - "The effect of glucocorticoid therapy on left ventricular remodeling in acute ST-segment elevation myocardial infarction: RECONSIDER" (clinicaltrials.gov NCT03371784). Teza este de asemenea o consecință a eforturilor permanente de cercetare conduse de Departamentul de Cardiologie al Institutului Inimii "Niculae Stancioiu" asupra rolului parametrilor invazivi de fiziologie coronariană în evaluarea disfuncției microcirculației și a predicției remodelării ventriculare stânga post-infarct miocardic acut.

Obiective

- Să evalueze subtipurile monocitare ca predictori ai destabilizării plăcii și ai dezvoltării evenimentelor cardiovasculare acute într-o cohort de pacienți simptomatici cu boală coronariană aterosclerotică stabilă.
- Să determine dacă, în contextual STEMI, parametri ecocardiografici ai MVO prezic în aceeași măsură ca CWP, un marker atât al inflamației cât și al injuriei microvasculare, dezvoltarea remodelării ventriculare stânga.
- Să evalueze corelația dintre CWP măsurată re-revascularizare, fluxul collateral angiographic și MVO, prin prisma RMN cardiac, gold standardul în evaluarea difuncției microcirculației.

Studiul 1 – Subtipurile monocitare ca predictori ai evenimentelor cardiovasculare acute la pacienți simptomatici cu boală coronariană aterosclerotică stabilă

Obiective

Scopul studiului a fost să evalueze subtipurile monocitare ca predictori ai destabilizării plăcii și ai dezvoltării evenimentelor cardiovasculare acute într-o cohortă de pacienți cu boală coronariană aterosclerotică stabilă.

Metode

A fost un studio prospective, observational, unicentric, de cohort, care a înolat 113 pacienți consecutivi cu boală coronariană aterosclerotică stabilă, fără istoric cunoscut de sindrom coronarian acut, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitor, sau ischemie acută de membru. Celulele periferice mononucleare (PBMCs) au fost izolate din sânge centrifugat, utilizând mediu Ficoll-Paque. Probele au fost analizate cu un Flow Citometru BD FACS Canto II. PBMCs CD14+, CD16+, și CD11b+ au fost reprezentate ca procentual la 100.000 de evenimente detectate.

Urmărirea pacienților s-a făcut la 18 luni. End-point-ul primar a constat din evenimentele adverse cardiovasculare majore (MACE). Termenul MACE se referă la

orice eveniment acut cardiovascular sau procedură de revascularizare coronariană. Termenul “eveniment cardiovascular” include sindroamele coronariene acute, accidental vascular cerebral, atacul ischemic tranzitor, episoadele de ischemie acută de membru, sau decesul de cauză cardiovasculară.

Rezultate

După 18 luni, 32 de pacienți (28.3%) au atins end-point-ul primar. Dintre aceștia, 21 de pacienți (18.6%) au dezvoltat un eveniment cardiovascular acut, în timp ce restul de 11 (9.73%) au fost supuși fie revascularizării percutane (PCI), fie chirurgicale (CABG), pentru ameliorare simptomatică.

Pacienții care au dezvoltat MACE au avut mai multe monocite clasice CD14+CD16- ($P=0.02$), și mai puține monocite intermediare CD14++CD16+ ($P=0.03$) și non-clasice CD14+CD16+ ($P=0.09$), comparative cu cei care au rămas asimptomatici. Populațiile monocitare nu au diferit în cele două grupuri în privința markerului CD11b. O proporție mai mare a monocitelor non-clasice CD11b+ a fost observată la pacienții cu un indice de masa corporală $>30\text{kg}/\text{mp}$.

La analiza multivariate doar monocitele clasice CD14+CD16- (OR 1.18, 95%CI 1.022-1.375, $P=0.02$) și indicele de masa corporală (1.27, 95%CI 1.060-1.542, $P=0.01$) au fost predictor independenți ai MACE la urmărirea la 18 luni. Alți factori asociați cu o rată crescută a evenimentelor au fost raportul crescut neutrofile/limfocite, fracția de eiecție depreciată, și prezența bolii multivasculare.

Concluzie

O asociere semnificativă a fost observată între subpopulația monocitelor clasice CD14+/CD16- și incidența MACE la urmărirea la 18 luni. Numărul crescut de monocite clasice CD14+/CD16- a fost asociat cu evenimentele cardiovasculare independent de vârstă, talie, indice de masa corporală, diabet, glicemie, creatinine, sau viteză de sedimentare a hematiilor.

Semnificația heterogenității monocitare și mecanismele prin care subtipurile monocitare influențează patogeneza bolilor cardiovasculare reprezintă una dintre țintele de bază ale cercetărilor fundamentale și clinice actuale. Un răspuns definitiv la această întrebare ar deschide calea către noi ținte terapeutice de stabilizare a plăcii și de prevenție a evenimentelor trombotice la pacienții cu ateroscleroză dovedită.

Studiul 2 – Veriga lipsă – Obstrucția microvasculară nu este un predictor independent al remodelării ventriculare stângi adverse pe termen lung la supraviețuitorii post-infarct miocardic acut cu supradenivelare de segment ST

Obiective

Scopul studiului a fost să determine dacă MVO, evaluată prin intermediul parametrilor ecocardiografici Doppler, poate prezice remodelarea adversă ventriculară stângă pe termen lung cu aceeași acuratețe ca CWP măsurată pre-revascularizare, un marker atât al MVO cât și al inflamației intramiocardice, într-un grup de pacienți cu STEMI anterior.

Metode

Douăzeci și patru de pacienți cu STEMI anterior revascularizat mecanic au fost împărțiți în doua grupuri, pe baza cutoff-ului CWP de 38mmHg pentru remodelarea ventriculară stângă. Timpul de decelerare diastolică (DDT), rezerva coronariană de flux (CFR), fluxul sistolic retrograde, viteza sistolică și diastolică de vârf în artera implicată în infarct au fost determinate la trei-cinci zile post-revascularizare. O creștere cu 20% a volumelor ventriculare a definit remodelarea adversă.

Rezultate

Nu s-au înregistrat diferențe semnificative între grupuri în privința parametrilor ecocardiografici de MVO. Nu s-au identificat corelații semnificative între CWP și DDT ($P=0.30$) sau între CWP și CFR ($P=0.39$), indiferent de timpul total de ischemie sau de lungimea trombului extras. Nu s-a detectat nici o diferență în privința remodelării ventriculare stângi la cinci ani între pacienții cu $DDT < 900\text{msec}$ și cei cu $DDT \geq 900\text{msec}$. Creșterea medie a volumului ventricular stâng telesistolic la pacienții cu CWP scăzut a fost de 24.78%, în timp ce la cei cu $CWP > 38\text{mmHg}$ a atins 127.27% ($P=0.03$).

Concluzii

CWP nu s-a corelat cu parametri surogat ai MVO, dar a fost predictor de remodelare ventriculară stângă pe termen lung. Nici unul dintre parametri ecocardiografici ai MVO nu s-a asociat cu remodelarea adversă la cinci ani. MVO este un factor necesar, dar nu suficient în determinismul unui prognostic rezervat post-STEMI. Inflamația interstițială și hemoragia intramiocardică trebuie evaluați ca adjuvanți majori în remodelarea ventriculară stângă. Pe de altă parte, efectele antiinflamatoare și antiagregante plachetare ale inhibitorilor GP IIb/IIIa în administrare distală, trebuie luate în considerare ca terapie țintită în cazul acestor pacienți cu risc înalt.

Studiul 3 - În infarctul miocardic acut cu supradenivelare de segment ST, absența fluxului colateral este corelată cu extensia obstrucției microvasculare și a necrozei miocardice

Obiective

Scopul cercetării a fost evaluarea corelației dintre CWP pre-revascularizare, fluxul colateral angiografic și MVO, determinată prin RMN cardiac, metoda gold standard pentru studiul injuriei microcirculatorii.

Metode

CWP a fost determinată prin intermediul ghidurilor de presiune la patruzeci și cinci de pacienți consecutivi cu STEMI acut, procedura fiind urmată de revascularizarea vascului implicat în infarct. Colateralizarea a fost evaluată prin intermediul scorului Rentrop. Examinarea RMN cardiacă a fost efectuată la trei-cinci zile după evenimentul index. Dimensiunea infarctului, MVO, edemul intramiocardic și hemoragia intramiocardică (IMH) au fost exprimate ca procent din masa ventriculului stâng.

Rezultate

Au fost identificate corelații negative, semnificative statistic, între CWP medie și necroză ($P=0.02$), MVO ($P=0.04$), edem intramiocardic ($P=0.04$), și respectiv IMH ($P=0.05$). analiza ROC a arătat o asociere puternică între CWP medie și o extindere a $MVO > 0.6\%$ din masa ventriculară stângă ($AUC = 0.712$, $P=0.02$). O asociere similară a fost identificată între CWP medie și prezența IMH ($AUC = 0.730$, $P=0.02$). Pe baza indicelui Youden, valoarea cutoff optimă a CWP pentru prezicerea IMH la trei-cinci zile post-revascularizare a fost calculate la 25.5mmHg.

O corelație pozitivă, semnificativă statistic, a fost observată între MVO și necroză ($P < 0.001$), edem intramiocardic ($P=0.001$), și IMH ($P < 0.001$).

CWP medie s-a corelat pozitiv cu scorul Rentrop ($P=0.04$). În plus, circulația colaterală a fost absentă la 75% din pacienții cu $CWP \leq 25.5$ mmHg și la doar 40% din cei cu $CWP > 25.5$ mmHg. Necroza a avut o extindere mai mare la pacienții cu scor Rentrop < 2 (15.79 vs. 8.89% la pacienții cu scor Rentrop ≥ 2 , $P=0.08$).

Concluzii

Studiul a evaluat relația dintre CWP măsurată pre-revascularizare, fluxul coronarian collateral și MVO, în contextul STEMI. CWP determinată pre-revascularizare s-a corelat negativ cu necroza, MVO, edemul intramiocardic, și IMH, evaluate prin RMN cardiac. O valoare $CWP \leq 25.5$ mmHg a fost predictor al prezenței IMH. Studiul aduce dovezi importante asupra valorii prognostice a CWP pre-procedurale și deschide calea către noi strategii terapeutice.

Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei

Teza prezintă impactul inflamației asupra progresiei aterosclerozei și a prognosticului pacientului, atât în contextul bolii coronariene stabile, cât și în cel al infarctului miocardic acut.

Cele trei studii au mai multe elemente inovative, atât individual, cât și ca ansamblu.

În mod specific, s-a demonstrat pentru prima dată că la pacienții cu boală coronariană stabilă, fără istoric de evenimente trombotice acute, cu ateroscleroză documentată angiografic, monocitele clasice CD14+CD16- sunt asociate cu incidența MACE, independent de prezența factorilor de risc cardiovascular clasici. Dovada angiografică a aterosclerozei coronariene și absența evenimentelor trombotice trecute susțin rolul imunității native în progresia bolii și destabilizarea plăcii de aterom. Asocierea a fost independentă de prezența factorilor de risc calșici, fapt ce atrage atenția asupra eficacității reduse a actualelor metode de prevenție secundară pe mecanismele imunologice implicate în evoluția bolii.

Mai mult, în contextul pacienților cu infarct miocardic anterior, cu risc crescut, cu ocluzii neolateralizate de arteră descendentă anterioară, s-a evaluat pentru prima dată asocierea dintre CWP pre-revascularizare, parametri ecocardiografici de MVO și remodelarea ventriculară stângă pe termen lung, definindu-se totodată conceptul de MVO pre-procedurală. CWP pre-revascularizare este un marker de disfuncție microcirculatorie severă și de inflamație intramiocardică, ce demască efectul compresiv al edemului interstițial. Prin asocierea cu remodelarea ventriculară stângă pe termen lung, se susține teoria embolismului inflamator pre-procedural și se confirmă rolul acestuia în determinismul MVO, al edemului și hemoragiei intramiocardice.

În cele din urmă, teza include prima cercetare originală care confirmă asocierea dintre CWP pre-revascularizare, fluxul coronarian colateral și MVO, determinată prin metoda gold standard a RMN cardiac și aduce noi dovezi cu privire la valoarea prognostică a indicilor de fiziologie coronariană în contextul STEMI.

Luată în ansamblu, teza unifică cele două capete ale spectrului unei boli: ateroscleroza coronariană. Este evaluat rolul imunității native în evoluția și destabilizarea plăcii de aterom și se ridică ipoteza unei relații între inflamația intravasculară și cea intramiocardică, în contextul STEMI.