

## REMODELAREA POST-INFARCT A MIOCARDULUI: MECANISME ŞI PREDICTORI

Mihaela IVANOV, doctorand.

IMSP Institutul de Cardiologie

*e-mail: [micaela.ivanov@gmail.com](mailto:micaela.ivanov@gmail.com)*

### Rezumat

În acest articol se dezvăluie cele mai importante mecanisme și biomarkeri ai remodelării post-infarct a miocardului. Sunt evidențiate evenimentele patofiziologice care au avut loc în faza acută a infarctului de miocard, precum răspunsul inflamator și activarea stresului oxidativ și a metaloproteinazelor matricei extracelulare în zona de vindecare a necrozei și hipertrofie a miocardului viabil – elementele-cheie ale remodelării miocardice. Un punct de vedere special constă în aprecierea mecanismelor și instrumentelor fibrozei și hipertrofiei miocardice care au loc în timpul perioadei de remodelare post-infarct și durează circa 4-6 luni. De asemenea, se accentuează ceea ce stă la bazele remodelării patologice și se manifestă prin dilatarea ventriculară și înrăutățirea insuficienței cardiace. În ceea ce privește panoul multimarker în diagnosticul și prognoza cardiovasculară, s-a conchis că cei mai semnificativi predictorii ai remodelării post-infarctice a miocardului nu au fost dezvăluiți.

**Cuvinte-cheie:** remodelare patologică, remodelare post-infarct, biomarkerii remodelării, stres oxidativ, răspuns inflamator

### Summary: Post-myocardial infarction remodelling: mechanisms and predictors.

In this article the most important mechanisms of post-infarction remodelling of myocardium as well as the inherent biomarkers are disclosed. There are underlined the pathophysiologic events occurred in the acute phase of infarction such as inflammatory response, and activation of oxidative stress and extracellular matrix metalloproteinases triggering the necrotic zone healing and hypertrophy of the vital myocardium - the key elements of myocardium remodelling. A special highlight consists in appreciation of the mechanisms and tools of myocardial fibrosis and hypertrophy which happen during the period of post-infarction remodelling lasting 4-6 months. Likewise is emphasized the basis of pathological remodelling which is manifested by left ventricle dilation and worsening of heart failure. In regard to multi-marker panel applied in cardiovascular diagnosis and prognosis most significant predictors of post-infarction myocardium remodelling are unravelled.

**Key-words:** pathological remodelling, post-infarction remodelling, remodelling biomarkers, oxidative stress, inflammatory response.

### Резюме. Постинфарктное ремоделирование: миокарда механизмы и предикторы.

В этой статье раскрываются важнейшие механизмы постинфарктного ремоделирования миокарда, а также

присущие ему биомаркеры. Подчеркнуты патофизиологические события, произошедшие в острой фазе инфаркта, такие как воспалительная реакция и активация оксидативного стресса и металлопротеиназ внеклеточного матрикса, запускающих заживление некротической зоны и гипертрофию живого миокарда что являются основными элементами ремоделирования миокарда. Особое внимание уделяется оценке механизмов и инструментов фиброза и гипертрофии миокарда, которые происходят в период постинфарктного ремоделирования, продолжающегося 4-6 месяцев. Также подчеркивается основа патологического ремоделирования что проявляется расширением левого желудочка и ухудшением сердечной недостаточности. В отношении мультимаркерной панели, применяемой в диагностике и прогнозе сердечно-сосудистой системы, наиболее значимые предикторы постинфарктного ремоделирования миокарда не выявлены.

**Ключевые слова:** патологическое ремоделирование, постинфарктное ремоделирование, биомаркеры ремоделирования, окислительный стресс, воспалительная реакция

Entitatea fiziopatologică de remodelare a miocardului a fost coagulată inițial în anii '90 ai sec. XX pentru a demarca un fenomen de reorganizare structurală și geometrică a miocardului după infarctul miocardic experimental (1). Elementele de bază ale acesteia au constat în sinteza precoce (deja după 24 de ore) a țesutului conjunctiv în zona de necroză a miocardului (procesul de cicatrizare), în hipertrofia ulterioară a miocardului viabil și dilatarea cavității ventriculului stâng (VS) în majoritatea cazurilor cercetate (circa 80%), care s-a estimat prin indici probatorii drept un mecanism patogenetic important al agravării evoluției insuficienței cardiace.

Pe parcursul celor trei decenii entitatea de remodelare a miocardului s-a extins și la alte patologii cardiace, cum ar fi cordul hipertensiv, insuficiența cardiacă cronică, miocardite, aritmii etc., fiind la această conotație concludent demonstrată relația strânsă între calitatea remodelării și prognosticul maladiei, bazată preponderent pe severitatea disfuncției pompă a VS (2, 3). Mai mult decât atât, la ora actuală remodelarea a devenit un termen aplicat și în contextul modificării și revendicării funcției și metabolismului miocardului (i.e. remodelare funcțională și metabolică) în diferite paterne patologice ale miocardului (4, 5).

Remodelarea funcțională a miocardului proprie în primul rând sindromului de insuficiență cardiacă îmbracă un set de schimbări funcționale ale VS, care evoluează pe fondalul incapacității (sau capacității reduse) a cordului de a utiliza mecanismul Frank-Starling și au, pentru o anumită perioadă, o noimă compensatorie, deoarece converg spre creșterea volumului de umplere a VS propice atingerii lungimii optime a sarcomerului (2,2-2,4 mkm).

Remodelarea metabolică se referă întâi de toate la sinteza bioenergiei miocardului și se sprijină, potrivit datelor acumulate prioritar în cercetările fundamentale, pe creșterea direcționată a utilizării glucozei pentru sinteza macroergilor fosfați, deoarece glicoliza necesită cu 15-20% mai puțin oxigen comparativ cu beta-oxidarea acizilor grași. Astfel, remodelarea

metabolică este în deosebi caracteristică pentru cardiomiopatia metabolică și cardiopatia ischemică.

În cadrul continuumului cardiovascular (vas-cord-vas) este acceptată și entitatea de remodelarea vasculară care, în plan conceptual, semnifică impactul leziunilor aterosclerotice asupra peretelui vascular, manifestat prin formarea neointimei și îngroșarea complexului medie-intimă, perturbarea reactivității vasculare endotelii dependente și limitarea perfuziei tisulare. Gravitatea acestor modificări este în contiguitate cu acțiunea stresului hemodinamic și a diferitor factori de risc cardiovascular (e.g. hipertensiunea arterială, hiperglicemia, dislipidemia, hiperhomocistemia, etc.).

Cunoașterea mecanismelor autentice ale remodelării cardiovasculare este o sarcină primordială a cardiologiei clinice, deoarece oferă două beneficii cardinale:

1. Evidențierea markerilor cu valoare predictivă privind diagnosticul și prognosticul evoluției maladiei. Strategia multimarker sau panoul multimarker este în prezent un instrument acceptat și intens explorat nu numai în cardiologie în vederea decelării cât mai timpurii a afecțiunilor organice și a riscului lor iminent asupra calității vieții și mortalității pacienților.
2. Predictorii dovediți, totodată, demarcă ținte terapeutice cheie, care pot integra un tratament patogenetic eficient.

Remodelarea post-infarct a miocardului se impune prin valențe conceptuale și practico-științifice deosebite.

În primul rând, mortalitatea prin infarctul miocardic acut (AMI), atât cu elevare de segment ST, cât și fără de elevare de segment ST, rămâne și până astăzi mare (până la 40% în primele 12 luni). Caracterul remodelării post-infarct a miocardului (paternul adaptiv sau patologice) influențează notabil prognosticul evoluției funcționale și clinice ale pacienților, rata evenimentelor cardiovasculare majore (MACE) și, respectiv, mortalitatea.

În al doilea rând, remodelarea post-infarct a miocardului reprezintă un proces cu un debut foarte precoce din momentul evoluției IMA, este foarte activ în faza acută a infarctului (primele 14 zile) și realizează un contur finalizat deja după 4-6 luni.

În al treilea rând, sunt puțin cunoscute mecanismele și factorii de control al elementelor principale ale remodelării post-infarct a miocardului, deci sinteza colagenului și hipertrofia miocardului viabil, care în complex vor determina caracterul modificărilor geometrice ale cordului și, prin urmare, paternul remodelării: adaptiv sau patologic. Sub acest aspect este de menționat prezența unui arsenal incomplet de markeri cu valoare predictivă certă în ceea ce privește prognozarea remodelării miocardului și evoluției ulterioare a pacientului cu IMA. De menționat necesitatea unui algoritm dovedit privind tratamentul patogenetic după infarct orientat spre ameliorarea remodelării și minimizarea MACE (în primul rând mortalitatea).

Astfel scopul acestei relatări a fost bazat pe două obiective de fond:

1. Exegeza mecanismelor patogenetice tratate la ora actuală vizavi de remodelarea post-infarct a miocardului (RPM), inclusiv în format cronologic pe perioada dezvoltării acesteia.
2. Evidențierea markerilor cu valoare predictivă privind implicarea diferitor factori intrinseci în suportul componentelor remodelării și paternului ei *per ansamblu*.

În plan conceptual se coroborează că declanșarea RPM este datorată necrozei miocardului, care induce două procese ce se află într-o interfață patogenetică importantă și se amorsează reciproc: răspunsul inflamator și activarea stresului oxidativ (6, 7). Mediatorii acestor procese sunt implicați în activarea diferitor sisteme intracelulare de semnalizare care vor asigura componentele cheie ale remodelării: (I) sinteza de colagen și substituția zonei de necroză; (II) hipertrofia cardiomiocitelor adiacente zonei de necroză, de miocard siderat și de miocard hibernat.

Rezultatele diferitor studii experimentale realizate la nivel subcelular și molecular au evidențiat elementele principale ale sistemelor intracelulare de semnalizare, cum ar fi factorul nuclear kappaB (NF-kB), factorul nuclear eritroid-2 (Nrf2), sirtuinele (SIRT 1-5), NADP(H)-oxidaza, MAPK (protein-kinaza K activată de stimuli mitogeni), micro-RNA etc. (8, 9, 10).

Conținutul cardiomiocitelor necrotizate (inclusiv ADN-ul mitocondrial) estimat drept un factor patogen derivat de injurie celulară (DAMP) activează receptorii Toll-like (cu precădere tipul 4) de pe membrana celulelor adiacente viabile (cardiomiocite,

macrofage, mastocite, fibroblaste) conducând la activarea receptorului nuclear de tip 1 al NF-kB, fapt ce rezultă în transcripția a circa 150 de gene. Drept urmare, aceste celule încep să elibereze mediatori ai inflamației (citokine și chemokine), factori de creștere, activatori ai fibroblastelor și metaloproteinazelor (MMP) matricei extracelulare. Pe de altă parte, în celule (în primul rând în macrofage) se activează NADP(H)-oxidaza (sau NOX2) și xantinoxidaza și, respectiv, crește producția de radicali liberi de oxigen (RLO).

Dar aceste două procese, congenere prin entitatea sa fiziopatologică (răspunsul inflamator și activarea stresului oxidativ) atestate deja în primele ore după infarct, iau amploare odată cu infiltrarea în zona necrozei a miocardului a celulelor proinflamatoare circulante: neutrofilele și monocitele. La realizarea acestui fenomen contribuie substanțialii doi factori: chemokinele și MMP.

Metaloproteinazele activate alterează structura capilarelor din zona de necroză a miocardului – MMP2 și prioritar MMP9 scindează colagenul de tip IV din structura peretelui vascular (i.e. lamina elastică externă și internă), facilitând, prin urmare, extravazarea neutrofilelor și monocitelor, susținută și prin efectul histaminei eliberat de mastocite (aceste celule de asemenea expresează Toll-like receptor) cu efect de creștere a permeabilității vasculare (fenomenul de sfericitizare a endoteliocitelor). Chemokinele (CCL2 sau proteina chemoattractantă a monocitelor sau MCP-1) asigură pasajul activ al acestor celule în cooperare cu moleculele de adeziune intercelulară (selectinele și integrinele) expresate pe endoteliocite în debutul inflamației.

Infiltrarea maximă a neutrofilelor se notează în perioada 12-24 ore de la începutul necrozei (11). Din această stocare derivă mai multe consecințe: (I) fagocitarea materialului nerotizat, (II) eliberarea de proteaze și activatori ai MMP, precum și activatori ai fibroblastelor (III) eliberarea de radicali liberi de oxigen. Totodată, și neutrofilele sunt expuse pierii prin NET-osis, o formă de moarte celulară manifestată prin ieșirea conținutului neutrofilelor (inclusiv enzimele lizozomale) în spațiul extracelular (așa numitul fenomen de *neutrophile-trap*), care susține procesul inflamator, inclusiv prin formarea factorului de stimulare a coloniei granulocitare și a neutropoiezei, asigurând neutrocitoza inerentă pacienților cu IMA (12). În plus, fenomenul de NET-osis în asociere cu stresul oxidativ contribuie la extensiunea zonei de necroză a miocardului peste câmpul afiliat la artera coronariană obturată: cardiomiocitele hibernante intră în faza de necroză, iar cardiomiocitele siderate trec în catego-

ria miocardului hibernat. Astfel, zona de extinderea a necrozei prin acest mecanism declanșat de răspunsul inflamator, stresul oxidativ și activarea MMP după impactul ischemic poate atinge chiar cote similare cu dimensiunea inițială a miocardului necrotizat.

Răspunsul inflamator excelează prin intensitate maximă la distanța de 48-72 de ore, când se constată expresia de vârf a macrofagelor proinflamatoare de tip 1, marcate prin capacitate concludentă de eliberare a citokinelor proinflamatoare (e.g. IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, CCL2, etc.), factorilor de creștere și activare a fibroblastelor și MMP, factorului de stimulare a coloniei monocitare care stimulează monocitopoieza și conduce la monocitoza (13).

IL-1 și IL-6 sunt citokinele proinflamatoare cu acțiune stimulatorie asupra sintezei hepatice a PCR (proteinei C reactive) și a altor proteine ale fazei acute a inflamației, cum ar fi fibrinogenul și amiloidul A, care elevează în sânge la niveluri superioare anume în perioada 48-72 ore de la debutul infarctului (14). Nivelul circulant al PCR în faza acută a IMA corelează robust cu gradul de expresie a macrofagelor M1, precum și cu conținutul seric al interleukinelor proinflamatoare, în primul rând, IL-6.

După o perioadă de 72 de ore, controlul răspunsului inflamator este determinat de expresia macrofagelor antiinflamatoare (M2), care atinge cote superioare la distanța de 5-7 zile cu un declin progresiv până la nivelul inițial spre ziua a 14-ea și se manifestă prin sinteza IL-4 și IL-10. Acțiunea acestor interleukine proinflamatoare se impune prin temperarea răspunsului inflamator și în afară de aceasta se soldează cu:

- micșorarea expresiei MMP datorită creșterii expresiei inhibitorilor lor tisulari specifici (TIMMP);
- activarea fibroblastelor și creșterea sintezei de colagen;
- creșterea expresiei TGF-1 $\beta$  care stimulează transformarea fibroblastelor în miofibroblaste, celule cu o capacitate de 10 ori mai mare privind sinteza țesutului conjunctiv;
- creșterea expresiei osteopontinei și galectinei 3 de către macrofagele antiinflamatoare (CD206) prin ce stimulează evoluția fibrozei reparatorii în miocardul necrotizat (15);
- inhibă expresia IL-3, care este considerată drept un factor de stimulare atât a granulocitopoiezei, cât și a monocitopoiezei.

Prin urmare, un efect cumulativ benefic crucial al creșterii ratei macrofagelor M2 în perioada acută a IMA constă în promovarea procesului reparativ al miocardului bazat pe sinteza proteinelor interstițiale pe fondalul temperării inflamației, stresului oxidativ și potențării fagocitozei materialului necrotizat.

Într-adevăr, sinteza colagenului fibrilar de tip I și tip III de către fibroblaste și, în special de miofibroblaste, reprezintă prima expresie materială a remodelării post-infarct a miocardului și începe relativ devreme de la zona de periferie spre zona de centru a necrozei (16):

- sinteza colagenului de tip III după 2-3 zile;
- sinteza colagenului de tip I după 4-6 zile.

Respectiv și finalizarea acestor procese este diferită: la distanța de 1 lună pentru colagenul de tip III și la distanța de 3 luni pentru colagenul de tip I.

Sinteza progresivă a colagenului în cadrul fibrozei reparative decurge în paralel cu procesul de degradare a acestuia de către colagenazele și gelatinazele matricei extracelulare (în primul rând MMP-1, MMP-2, MMP-8 și MMP-9). Așadar, rezultatul final al turnoverului colagenului depinde de echilibrul acestor două procese: sinteza și degradarea colagenului.

În cazul când sinteza colagenului este diminuată și/sau excedată de degradarea acestuia, atunci substituția zonei de necroză cu țesut conjunctiv este precară și conduce la: (1) riscul de dilatare a cavității VS și dezvoltare a remodelării post-infarct patologice a miocardului (paternul eccentric) asociată de riscul înalt al MACE, (2) subțierea peretelui VS și la riscul de formare a anevrismului și tamponadei cardiace.

Dacă este valabilă relația inversă, atunci se dezvoltă paternul adaptiv al remodelării post-infarct a miocardului fără dilatarea cavității VS.

Calitatea remodelării post-infarct a miocardului și legată de aceasta evoluția clinico-funcțională a pacientului cu IMA depinde notabil încă de doi factori: raportul fibroblaste/miofibroblaste și raportul colagen tip I/tip III.

Creșterea ratei miofibroblastelor este benefică în contextul capacității acestora de a poseda activitate contractilă (acest fenotip expresează actină- $\alpha$  inerentă miocitului neted vascular) care reduce stiffnessul zonei post-infarct a miocardului și facilitează sistola ventriculară și astfel se minimizează riscul exacerbării insuficienței cardiace. Stimulii care influențează conversia fibroblastelor în miofibroblaste (e.g. TGF-1 $\beta$ ) au efect benefic asupra evoluției post-infarct și se conturează drept predictorii și ținte terapeutice.

Colagenul de tip III se caracterizează printr-o rigiditate diastolică mai mare comparativ cu colagenul de tip I. Astfel, dacă raportul colagen tip I/tip III se depreciază în cadrul remodelării post-infarct a miocardului, atunci de asemenea apare riscul de periclita-re a funcției lusitrope.

A doua componentă indispensabilă a remodelării post-infarct a miocardului, hipertrofia miocardului viabil (i.e. care nu menține paternul de miocard siderat sau hibernat), începe practic odată cu dezvoltarea



fibrozei substitutive, dar preia proporții concludente atunci, când activitatea contractilă a cordului revine la un platou suficient pentru realizarea acțiunii stimulatorie de creștere a cardiomiocitelor proprie stresului miocardic. Mai frecvent această perioadă începe cu luna a 2-a, deci când se finalizează sinteza colagenului fibrilar de tip III.

Hipertrofia miocardului, inclusiv hipertrofia desfășurată în cadrul remodelării post-infarct, este indusă și guvernată de mai mulți factori:

1. Raportul de transcripție a genelor pro-hipertrofie/anti-hipertrofie. Factorul Nrf2 inhibă transcripția și reduce hipertrofia, iar factorul NF-kappaB acționează în manieră opusă. Acțiunea NF-kappaB se impune și prin activarea fibrozei miocardului.

2. Factorii care facilitează sau inhibă procesul de translare a informației ARN-ului mesager privind sinteza de proteine în ribozomi. MiR-1 și miR-133 sunt cunoscuți ca inhibitori ai acestui proces și, respectiv, factori de limitare a hipertrofiei miocardului. Remarcabil că factorul de creștere Insulin-like reduce expresia miR-133 și deblochează, astfel, acțiunea lui inhibitoare asupra hipertrofiei. MAPK, miR-221, miR-388 și miR-208a, dimpotrivă, stimulează procesul de translare (16). Acțiunea ultimului factor este intermediată de endoglină, o glicoproteină care reprezintă un receptor pentru TGF-1. MiR-208a crește expresia endoglinei și la ora actuală este vizat drept o țintă terapeutică a hipertrofiei cordului hipertensiv.

3. Factorii neuroendocrini, cum ar fi catecolaminele, Ang II și ET-1. Sistemul neuroendocrin este activat deja în primele minute de la debutul IMA, iar acești factori sunt considerați primii factori trigger ai hipertrofiei miocardului viabil în cadrul remodelării post-infarct. Acțiunea stimulilor simpatici asupra hipertrofiei miocardului este mediată prin NF-kappaB și CaMK1 (protein-kinaza 1 dependentă de calmodulin), iar Ang II (inclusiv octapeptidul sintetizat nemijlocit în miocard) promovează hipertrofia prin intermediul conexiunii receptorului AT<sub>1</sub> cu MAPK și NF-kappaB. Efectul ET-1 de stimulare a hipertrofiei este legat de activarea MAPK și CaMK1 consecutiv activării receptorului ETA expresat pe sarcolema cardiomiocitelor.

4. Stimulii mecanici sau stresul de încordare a miocardului reprezintă pârghia principală de hipertrofie a miocardului și este independentă de acțiunea factorilor neuroendocrini. În studiile fundamentale s-a demonstrat că pe fondalul blocării receptorilor adrenergici, AT<sub>1</sub> și ETA aplicarea stimulilor de încordare mecanică pe cord izolat sau în cultură de cardiomiocite a produs hipertrofia miocardului. O încordare mecanică a miocardului după IMA capabilă să declanșeze hipertrofia are loc la distanța minimă de 30 de

zile. Stresul mecanic (de încordare) a matricei extracelulare dependent de forța de contracție a mușchiului cardiac este semnalizat de către proteinele interstițiale (colagenul, laminina, vitronectina) la receptorul mecanic de pe suprafața sarcolemei, reprezentat de integrine, proteine expresate ca dimeri eterogeni. Activarea integrinelor este ulterior semnalizată intracelular (în cardiomiocit) spre genele ADN-ului nuclear proto-oncogene (jun, myc, fos) prin intermediul mai multor mesageri de semnalizare intracelulară, cum ar fi MAPK, protein-kinaza legată de calmodulină, proteinele heat-shock, protein-kinaza domeniului de adeziune a sarcomerului. Drept urmare se augmentează sinteza de proteine și creșterea cardiomiocitului în dimensiuni, fapt ce impune o majorare a capacității contractile a miocardului viabil.

De asemenea activarea integrinelor este asociată de creșterea expresiei unor factori de inducere a hipertrofiei, cum ar fi TGF-1β și IGF (Insulin Like Growth Factor).

Totodată, hipertrofia miocardului în cadrul remodelării post-infarct poate fi asociată de consecințe, care nu vor asigura ameliorarea mașinării contractile a cordului.

1. Hipertrofia asimetrică (unele zone ale miocardului vor demonstra un grad de hipertrofie mai avansat, comparativ cu altele), care va acționa în detrimentul contracției sincrone a miocardului, rezultând în dischinezie și deprecierea presiunii VS dezvoltată în sistolă.

2. Dezvoltarea hipertrofiei eccentrică și a paterului eccentric de remodelare cu riscul dilatării progresive a ventriculului stâng.

3. Odată cu activarea genelor proto-oncogene se activează și genele fetale, fapt ce conduce la: (I) expresia lanțului greu de miozină-beta în loc de lanțul alpha și (II) și expresia alpha-actinei a miocitului neted vascular în loc de alpha-actina cardiacă. Aceste modificări reduc capacitatea contractilă și au riscul de agravare a insuficienței cardiace în perioada post-infarct.

Așadar, remodelare post-infarct a miocardului este un proces complex declanșat propriu zis de necroza miocardului și susținut de un număr mare de factori cu acțiuni de potențare reciproc sau opuse, care se bazează în fond pe dezvoltarea fibrozei de substituție, hipertrofia miocardului și modificării geometriei cordului.

La ora actuală, nu este coagulat încă un algoritm de markeri care să satisfacă concludent predicția RPM și demarcarea mecanismelor iminente, lucru important în conturarea țințelor de tratament patogenetic. Cei mai semnificativi predictorii utilizați în acest sens la pacienții cu IMA sunt:

1. Markerii funcționali de apreciere a paternului de remodelare post-infarct a miocardului: volumul telediastolic și presiunea telediastolică a VS. Creșterea valorii lor peste 20% comparativ cu nivelul de admitere este un predictor al remodelării patologice, care se impune prin risc crescut al evoluției MACE.

2. Markerii circulanți ai răspunsului inflamator în faza acută a IMA: PCR, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4 și IL-10. Acești markeri au o valoare predictivă maximală dacă se estimează într-un set comun în primele 3-7 zile, la care noimă se ia în considerare raportul PCR, TNF- $\alpha$  și IL-6 față de IL-4 și IL-10 în contiguitate cu gradul neutroctozei și monocitozei, precum și modificării raportului neutrofile/monocite. Creșterea raportului PCR, TNF- $\alpha$  și IL-6 față de IL-4 și IL-10 și a raportului neutrofile/monocite justifică evoluția proastă a RPM cu riscul dezvoltării remodelării patologice post-infarct a miocardului. Într-un studiu anterior, noi am demonstrat că creșterea conținutului seric al IL-4 și IL-10 de la ziua a treia la ziua a șaptea la cote de circa 50% este un predictor pentru remodelarea adaptivă a miocardului (17).

3. Markerii turnoverului colagenului și fibrozei miocardului.

Markerii de sinteză și degradare a colagenului de tip III (PIIITP și CIIITP) au valoare predictivă în estimarea lor la distanța de 1 lună. Reducerea raportului PIIITP/CIIITP justifică riscul dezvoltării remodelării post-infarct patologice a miocardului.

Markerii de sinteză și degradare a colagenului de tip I (PITP și CITP) au valoare predictivă în estimarea lor la distanța de trei luni. Analogic, reducerea raportului PITP/CITP este un predictor al remodelării patologice.

Nivelul seric al metaloproteinazelor matricei extracelulare are valoare predictivă mai concludentă în estimarea lor în faza acută a IMA, în special pe perioada 3-7 zile. Elevarea MMP-2 și MMP-9 semnifică riscul degradării colagenului de tip IV și creșterii permeabilității peretelui vascular, fenomen care se asociază cu NET-osis și cu riscul extinderii zonei de necroză (18). Elevarea colagenazelor (MMP-1 și MMP8) indică asupra degradării active a colagenului și se corelează cu CITP și CIIITP.

Galactina-3 (o proteină din familia lectinelor) este un marker al fibrozei miocardului dovedit în diferite patologii ale cordului, inclusiv IMA. Eliberată preponderent de macrofagele CD206 galectina-3 stimulează fibroblastele care expresează receptori specifici față de această proteină și transformarea lor în fenotipul de miofibroblaste (19).

4. Micro-ARN (miR) – noi markeri ai patologi-

ei cardiovasculare (20). Reprezintă segmente scurte de ARN (21-25 de nucleotide) derivate din catenele de ADN care nu codifică gene de expresie și ieșind din nucleu influențează translarea sintezei proteice ribosomale prin 2 mecanisme: degradarea ARN-ului mesager sau inhibiția acestuia datorită unui complementarism total. La ora actuală sunt cunoscute peste 6000 de familii de miR, din care circa 800 se referă la patologia cardiovasculară. Privind predicția RPM, se anunță importantă îndeosebi estimarea nivelului circulant al miR-1, miR-133, miR-217 și miR-208a, utilă și în aprecierea mecanismului patogenetic (21):

- reducerea miR-1 și miR-133: hipertrofia miocardului datorită activării translării sintezei proteice;
- elevarea miR217: activarea stresului oxidativ datorită reducerii SIRT-1 și activării NET-osis;
- elevarea miR-208a: hipertrofia miocardului datorită expresiei receptorului TGF-1 $\beta$ , a endoglinei (21).

### Concluzii:

1. Prin entitatea sa conceptuală, remodelarea post-infarct a miocardului consemnează un proces dinamic de reorganizare structurală, geometrică și funcțională a cordului, care *per* ansamblu se finalizează după 4-6 luni de la debutul infarctului și are menirea să adapteze inima la noi condiții hemodinamice, neuroendocrine și paracrine.

2. Având în vedere mortalitatea înaltă în primele 12 luni de la debutul IMA, această remodelare patologică a cordului necesită corectări din partea medicului, bazate pe cunoașterea mecanismelor patogenetice cruciale și a predictorilor iminenți.

3. În plan fiziopatologic se anunță că RPM începe deja în primele ore de la necroza miocardului, factorii trigger principali fiind inflamația, stresul oxidativ și activarea metaloproteinazelor interstițiale, care vor asigura evoluția componentelor de bază – fibroza substitutivă și hipertrofia miocardului viabil.

4. Markerii cu valoare predictivă sunt PCR și citokinele proinflamatoare (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) și antiinflamatoare (IL-4, IL-10) și metaloproteinazele matricei extracelulare (MMP-1, MMP-2, MMP-8, MMP-9) estimate în faza acută a infarctului, galactina-3 și markerii turnoverului colagenului estimați la distanța de 1 lună (PIIITP, CIIITP) și 3 luni (PITP, CITP), precum și diferite familii ale micro-ARN, ca mesageri de semnalizare intracelulară (miR-1, miR-133, miR-217, miR-208a).

### Abordări de tratament patogenetic al remodelării post-infarct a miocardului

Deși astăzi sunt destul de concludent elucidate unele mecanisme ce stau la baza RPM, succesele tratamentului patogenetic rămân sub așteptări. În cercetările clinice realizate pe pacienții cu IMA cu elevare de segment ST s-a studiat efectul unor remedii aplicate pentru a modula mecanisme patogenetice importante ale RPM: anticitokine (anakinra, antagonistul IL-1), inhibitorii NF-kappaB (glucocorticoizii), antiproteaze, blocatori ai sistemului complementului (52). Aceste strategii terapeutice nu s-au soldat cu beneficii notabile privind dinamica RPM sau a statusului clinico-funcțional.

Cu toate acestea, trebuie menționat efectul unor remedii care pot induce un anumit grad de reversibilitate a hipertrofiei miocardului și chiar a fibrozei interstițiale (astăzi fenomenul de regresie a fibrozei miocardului prin activarea collagenazelor și gelatinazelor este dovedit), când aceste componente ale remodelării miocardului se impun prin dezvoltare excesivă. Cele mai multe sufragii în acest context au câștigat inhibitorii enzimei de conversie a aniotensinei, antagoniștii receptorilor de aldosteron și statinele prin efectele lor pleiotrope proiectate pe mecanisme importante ale RPM, cum ar fi inflamația, stresul oxidativ, mitoza și migrarea celulară (11, 24, 25).

Totodată, sunt încurajatoare rezultatele studiilor experimentale, care au demonstrat beneficii morfo-funcționale privind remodelarea post-infarct proprie antagoniștilor sau agoniștilor diferitor familii de miR: antagoniști și agoniști (53). Inhibiția miR care sunt exprasați excesiv în infarct sau activarea miR care au o expresie diminuată rezultă în atenuarea unei veriși patogenetice la nivelul sistemelor de semnalizare intracelulară a procesului de remodelare și se precipită în ameliorarea arhitecturii miocardului după infarct și, respectiv, a capacității funcționale.

#### Bibliografie:

1. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation*. 1990;81(4):1161-72.
2. Roever L, Chagas ACP. Editorial: Cardiac Remodeling: New Insights in Physiological and Pathological Adaptations. *Front Physiol*, 2017, doi.org/10.3389/fphys.2017.00751.
3. Schirone L, Forte M, Palmero S. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling. *Oxidative stress and Medical Longevity*, 2017, <https://doi.org/10.1155/2017/3920195>.
4. Toback The role of cardiac remodeling in the

progression of heart failure. *Can J Cardiol*, 2016, 32(10), doi.org/10.1016/j.cjca.2016.07.584.

5. Gonzalez A, Ravassa S, Lopez B et al. Myocardial Remodeling in Hypertension. Toward a New View of Hypertensive Heart Disease. *Hypertension*, 2018, 72: 549-558.

6. Bhat L, Ambrosy A, Velazquez E. Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19: 71-80.

7. Westman PC, Lipinski M, Epstein S et al. Inflammation as a driver of adverse left ventricle remodeling after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(17): 2050-2060.

8. Pontes H, Pontes J, Zangari A et al. Cardiac remodeling: general aspects and mechanisms. *Cur Res Cardiol*, 2016, 3(3): 70-82.

9. Wu D, Zhang K, Hu P. The Role of Autophagy in Acute Myocardial Infarction. *Front Pharmacol*, 2019, <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00551>.

10. Gajarsa J, Kloner P. Left ventricular remodeling in the post-infarction heart: A review of cellular, molecular mechanisms, and therapeutic modalities. *Heart Failure Reviews*, 2019, 16(1): 13-21.

11. Ferrari R, Malagu M, Biscaglia S et al. Remodeling after an infarct: crosstalk between life and death. *Carriology*, 2016, 135: 68-76.

12. Bonaventura A, Vecchie A, Abbate A et al. Neutrophil Extracellular Traps and Cardiovascular Diseases: An Update. *Cells*, 2020, 9(1): 231-247.

13. O'Rourke S, Dunne A, Monaghan M. The Role of Macrophages in the Infarcted Myocardium: Orchestrators of ECM Remodeling. *Front Cardiovasc Med*, 2019, 6; 101-112.

14. C. Liebetau, J. Hoffmann, O. Dörr et al. Release kinetics of inflammatory biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction. *Circulation Research*, 2015, 116(5): 867-875.

15. Shirakawa K, Endo J, Kataola M et al. IL (Interleukin)-10-STAT3-Galectin-3 Axis Is Essential for Osteopontin-Producing Reparative Macrophage Polarization After Myocardial Infarction. *Circulation*. 2018;138:2021-2035.

16. Dutka M, Bobinski R, Korbecki J. The relevance of microRNA in post-infarction left ventricular remodeling and heart failure. *Heart Failure*, 2019, vol.24, p. 575-586.

17. Иванов М, Попович М, Чебану Л, Иванов В, Попович И, Кобец В. Предикторная значимость маркеров воспаления в отношении паттерна постинфарктного ремоделирования миокарда. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2018; 17(5), 17-24. SCOPUS IF 1.145.

18. Lindsay ML. Assigning matrix metalloproteinase roles in ischaemic cardiac remodeling. *Nature Reviews Cardiology*, 2018, vol.15, p. 471-479.

19. Li, M., Yuan, Y., Guo, K. et al. Value of Galectin-3 in Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2019, <https://doi.org/10.1007/s40256-019-00387-9>.

20. Poller W, Dimmeler S, Heymans S et al. Non-

coding RNAs in cardiovascular diseases: diagnostic and therapeutic perspectives. *Eur Heart Journal*, 2018, vol.39, nr.29, p. 2704-2716.

21. Shyu KG, Wang BW, Cheng WP, Lo HM. MicroRNA-208a increases myocardial Endoglin expression and myocardial fibrosis in acute myocardial infarction. *Can J Cardiol*, 2015, vol. 31, p. 679–690.

22. Seropian IM, Toldo S, Tassell B, Abbate A. Anti-Inflammatory Strategies for Ventricular Remodeling Following ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 1593–1603.

23. Zhou S, Jin J, Wang J et al. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2018, 39: 1073-1084.

24. Bing R, Dweck MR. Myocardial fibrosis: why image, how to image and clinical implications. *Heart* 2019, 0: 1–9. doi:10.1136/heartjnl-2019-315560.

25. Reilly K. Cardiac Fibrosis: New Treatments in Cardiovascular Medicine. *US Pharm*, 2015, 40(2): 32-35.