

Rezumatul tezei de doctorat

“Pași spre implementarea medicinei de precizie în diagnosticul și monitorizarea dislipidemiilor”

Doctorand: Mănescu Ion-Bogdan

Conducător de doctorat: Prof. univ. Dr. Dobreanu Minodora

Medicina de precizie este un termen tot mai des folosit în ultimul deceniu. Deoarece nu există o definiție unanim acceptată a medicinei de precizie, în această lucrare am încercat să o definim astfel:

Medicina de precizie urmărește creșterea calității actului medical pentru fiecare individ în parte în funcție de particularitățile acestuia. Prin integrarea informațiilor clinice și imagistice cu cele din domeniul geneticii, epigeneticii și omicii, medicina de precizie poate îmbunătăți prevenția, predicția, diagnosticul, stratificarea, tratamentul, monitorizarea și prognosticarea bolilor la nivel individual.

Dezideratul medicinei secolului XXI este implementarea medicinei de precizie în toate ramurile medicale, însă puține domenii se bucură *de facto* de tehnici de precizie. Medicina cardiovasculară este deosebit de importantă deoarece bolile cardiovasculare reprezintă principala cauză de mortalitate la nivel global [1]. Dislipidemia este unul dintre factorii majori de risc pentru bolile cardiovasculare aterosclerotice [2]. Din nefericire, dislipidemiile sunt foarte comune, afectând la nivel global aproximativ 39% dintre adulții cu vârsta peste 25 de ani, fiind astfel responsabile de mai mult de o treime dintre decesele de cauză ischemică cerebrală sau cardiacă [2]. Dislipidemiile sunt frecvente și în România, aproximativ 67% dintre adulți prezentând cel puțin una dintre cele trei trăsături dislipidemice principale: hipertrigliceridemie, LDLC crescut sau colesterolul din lipoproteinele cu densitate mare (HDL) scăzut [3]. Prin urmare, dislipidemiile reprezintă un domeniu de real și actual interes atât la nivel global, cât și în România – o țară cu risc cardiovascular crescut. Astfel, implementarea medicinei de precizie în acest domeniu are potențial enorm de îmbunătățire a prevenției, diagnosticului, stratificării și monitorizării bolilor cardiovasculare dislipidemice.

În această lucrare de doctorat, am abordat domeniul cardiovascular și, în special, al dislipidemiilor, într-o manieră multimodală. Rezultatele cercetării noastre s-au materializat prin publicarea a șase articole științifice *in extenso*. După ce am început cu revizuirea biomarkerilor umorali convenționali [4] și candidați [5], am intrat pentru puțină vreme în universul celular pentru a încerca să determinăm efectul hiperlipidemiei asupra fenotipului monocitar [6]. După aceea, am investigat efectul statinelor asupra metaloproteinazelor matriceale plasmatiche la persoane fără boli cardiovasculare [7], doar pentru a continua apoi cu un exercițiu de “gimnastică statistică” menit a scoate la lumină avantajele și limitările estimării concentrației LDL-colesterolului [8]. În cele din urmă, am abordat frontal o temă dificilă aparținând prin excelență medicinei de precizie, și anume diagnosticul molecular al hipercolesterolemiei familiale [9]. În cele ce urmează, vom încerca să punctăm aspectele esențiale ale studiilor amintite.

După toate standardele medicale actuale, biomarkerii, indiferent de natura lor, sunt esențiali pentru prevenția, predicția, diagnosticul, stratificarea, monitorizarea și prognosticarea bolilor. Nu am putea vorbi despre medicina de precizie fără a discuta și despre biomarkeri. Prin urmare, lucrarea de față a început cu o revizuire a biomarkerilor cu utilitate în bolile cardiovasculare, fie aceștia “vechi” și arhicunoscuți sau noi și încă insuficient explorați [4, 5]. Această evaluare a biomarkerilor cu potențial predictiv pentru bolile

cardiovasculare s-a concretizat în publicarea a două studii de tip “review” [4, 5]. Dacă în urma acestora am tras vreo concluzie, aceea a fost că, deși există foarte mulți biomarkeri candidați, o mână de biomarkeri “vechi” rămân în continuare esența evaluării riscului cardiovascular. De exemplu, în contextul dislipidemiilor și bolilor cardiovasculare aterosclerotice, puțini biomarkeri s-au dovedit la fel de importanți ca LDLC.

Cu toate acestea, am încercat să deschidem noi posibilități de explorare a surselor variate de biomarkeri. Astfel, ne-am împărțit eforturile pe mai multe direcții dintre care amintim monocitele ca potențială sursă de *biomarkeri celulari* relevanți în ateroscleroză, metaloproteinele matriceale ca membri ai *proteomului plasmatic* implicați în ateroscleroză, LDL-colesterolul ca reprezentant de seamă al *lipidelor plasmatice*, și nu în ultimul rând câteva SNP atent selectate ca *biomarkeri genetici*.

În ceea ce privește biomarkerii celulari, am reușit să efectuăm și să publicăm un studiu experimental de tip “original research” [6]. Pe scurt, am arătat că atât hiperlipidemia postprandială temporară, cât și cea experimentală prelungită, determină modificări fenotipice inflamatorii distincte ale populațiilor monocitare [6]. În plus, în cadrul acestui studiu de dimensiuni reduse, au fost puse la punct tehnici și protocoale ce servesc drept cap de pod pentru viitoare studii experimentale pe culturi celulare [6]. Această direcție de cercetare este de interes pentru noi, experimentele de acest fel putând chiar fi orientate spre caracterizarea *in vitro* a funcționalității receptorului pentru LDL la pacienții cu hipercolesterolemie familială.

În cel de-al doilea studiu de tip “original research”, am arătat că tratamentul cu statine nu modifică nivelurile plasmatice ale metaloproteinelor matriceale (MMP) de tip 2, 7 și 9 la indivizii aparent sănătoși [7]. În plus, am descris o asocierie între MMP-7 și mulți parametri aterogeni, care a fost întreruptă de tratamentul cu statine printr-un mecanism verosimil independent de inflamație, posibil pleiotrop [7]. Literatura abundă de dovezi că aceste enzime sunt modificate de tratamentul cu statine la pacienții cu boli cardiovasculare și pot servi ca biomarkeri în diverse situații. În contrast, studiile despre modularea terapeutică a MMP de către statine, la indivizii sănătoși, sunt aproape inexistente. În acest context, observațiile noastre se dovedesc a fi valoroase deoarece abordează aceste lipsuri și contribuie la înțelegerea felului în care MMP plasmatice răspund la acțiunea statinelor în absența comorbidităților cardiovasculare.

Următorul studiu, tot din categoria “original research”, a abordat o temă cum nu se poate mai practică [8]. Deși măsurarea LDL-colesterolului poate părea pentru unii ceva banal, medicii de laborator sunt cel mai bine familiarizați cu limitările tehnice, financiare și analitice ale acestei testări aparent simple. De aceea, tema abordată de acest studiu este una de “nișă”, bazându-se foarte mult pe tehnicalități și analiză statistică. Pe scurt, în acest studiu am evaluat performanța celor mai populare metode de estimare a LDLC, concentrându-ne pe ecuația Martin-Hopkins, care poate fi considerată o unealtă a medicinei de precizie [8]. Deși, conform literaturii, ecuația Martin-Hopkins are cea mai bună performanță, în acest studiu am explorat limitările acesteia recurgând la o serie de “artificii” de analiză statistică. Ca urmare, nu doar că am descoperit niște tipare în profilul lipidic standard asociate cu abateri inacceptabile ale ecuației Martin-Hopkins, dar am și încheiat studiul prin enunțarea unui algoritm pentru managementul personalizat al lipidelor plasmatice în laboratorul clinic [8]. Astfel, spre deosebire de studiile anterioare despre fenotipul monocitar și metaloproteinele matriceale, care au mai degrabă o valoare în perspectivă, acest penultim studiu aduce o soluție semnificativă, practică și imediat implementabilă ca răspuns la problema mult prea comună a testării LDLC în laboratoarele clinice.

În ultimul studiu, de tip “original research”, am explorat relația dintre un scor poligenic de risc pentru LDLC și caracteristicile biologice, fenotipice și patologice ale unei cohorte din centrul României [9]. Au fost

observate asocieri între scorul poligenic și trăsături fenotipice relevante, precum scorul DLCN, indicele de masă corporală și concentrațiile lipoproteinelor plasmatice [9]. De asemenea, prevalența bolii coronariene a fost mai mare la indivizii cu valori crescute ale scorului poligenic [9]. În fine, scorul poligenic înalt a fost asociat și cu prezența unui fenotip clinic de hipercolesterolemie familială [9]. În practica medicală, aceste observații încurajează utilizarea unui scor poligenic pentru LDLC în vederea screeningului pentru hipercolesterolemia familială poligenică, diagnosticul de precizie al acesteia fiind foarte greu de abordat în practică, din cauza multitudinii mutațiilor cunoscute în genele majore ale receptorului LDLC, ApoB și PCSK9 și a variabilității acestora în diverse populații. Aceasta ar însemna un gigantic salt înainte pentru diagnosticul și tratarea dislipidemiilor, având în vedere că aproximativ 50% dintre cazurile de hipercolesterolemie familială sunt de natură poligenică. Bineînțeles că implementarea unui astfel de scor poligenic aduce după sine și alte beneficii. Acestea au fost enumerate în încheierea studiului ca o pledoarie pentru adoptarea pe scară largă a acestei unelte a medicinei de precizie [9].

O particularitate a lucrării de față este caracterul hibrid, aceasta fiind situată la intersecția dintre cardiologie și medicina de laborator. O altă trăsătură demnă de menționat este abordarea multimodală, dar totuși centrată pe un singur domeniu, acela al dislipidemiilor. Esența studiilor incluse în această lucrare este aceasta: *Să avansăm medicină cardiovasculară de precizie!* Acest deziderat cu caracter de slogan a fost și continuă să fie una dintre preocupările principale ale echipei de cercetare îndrumate de doamna profesor Minodora Dobreanu, a cărei activitate în domeniu a început cu mai bine de 25 de ani în urmă. Lucrarea de față a fost realizată sub îndrumarea dânzei și reprezintă una dintre puținele inițiative de studiere a hipercolesterolemiei familiale în populația din România. Mai mult, în limita cunoștințelor noastre curente, această lucrare este prima de acest fel în țara noastră, ea explorând fezabilitatea și implicațiile utilizării unui scor poligenic de risc pentru LDLC. Astfel, am testat și confirmat în populația din centrul României, observații valoroase până acum disponibile doar pentru cohorte din afara țării. Luate împreună, toate acestea fac din această teză de doctorat o lucrare de pionierat pentru medicina de precizie din România.

Referințe bibliografice

1. Di Cesare M, Perel P, Taylor S, Kabudula C, Bixby H, Gaziano TA, et al. The Heart of the World. *Glob Heart*. 2024;19(1):11.
2. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(10):689.
3. Popa S, Mota M, Popa A, Mota E, Timar R, Serafinceanu C, et al. Prevalence of dyslipidemia and its association with cardiometabolic factors and kidney function in the adult Romanian population: The PREDATORR study. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):596.
4. Mănescu IB, Pál K, Lupu S, Dobreanu M. Conventional Biomarkers for Predicting Clinical Outcomes in Patients with Heart Disease. *Life (Basel)*. 2022;12(12):2112.
5. Pál K, Mănescu IB, Lupu S, Dobreanu M. Emerging Biomarkers for Predicting Clinical Outcomes in Patients with Heart Disease. *Life (Basel)*. 2023;13(1):230.
6. Mănescu IB, Mănescu M, Preda EC, Manu DR, Dobreanu M. The effect of postprandial in vivo and experimental in vitro hyperlipidemia on human peripheral blood monocytes. *Acta Marisiensis – Seria Medica*. 2022;68(4):172.
7. Mănescu IB, Mănescu M, Bărcuțean LI, Demian L, Dobreanu M. Short-Term Atorvastatin Therapy in Healthy Individuals Results in Unaltered Plasma MMP Levels and Disrupted MMP-7 Correlation with Blood Lipids and Blood Count-Derived Inflammatory Markers. *J Clin Med*. 2024;13(16):4743.
8. Mănescu IB, Demian L, Dobreanu M. LDL-cholesterol gymnastics: exploring the advantages and limitations of the Friedewald, Martin-Hopkins, and Sampson equations for personalized lipid management. *J Pers Med*. 2024;14(9):1000.
9. Mănescu IB, Gabor MR, Moldovan GV, Hadadi L, Huțanu A, Bănescu C, Dobreanu M. An 8-SNP LDL cholesterol polygenic score: associations with cardiovascular risk traits, familial hypercholesterolemia phenotype, and premature coronary heart disease in central Romania. *Int J Mol Sci*. 2024;25(18):10038.