



UNIVERSITÀ  
POLITECNICA  
DELLE MARCHE

**DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E  
DELL'AMBIENTE**

***Corso di Laurea in Scienze Biologiche***

**MALATTIA CORONARICA: IL RUOLO  
DELL' INFIAMMAZIONE E LA GENETICA  
DELL' INFARTO MIOCARDICO ACUTO**

Docente Referente: Chiar.mo Prof.  
Barucca Marco

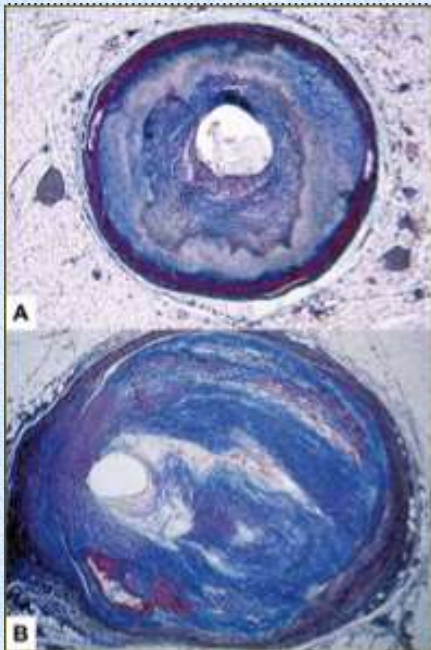
Candidata:  
Immediato Francesca  
Matricola:1085011

Anno Accademico 2019-2020

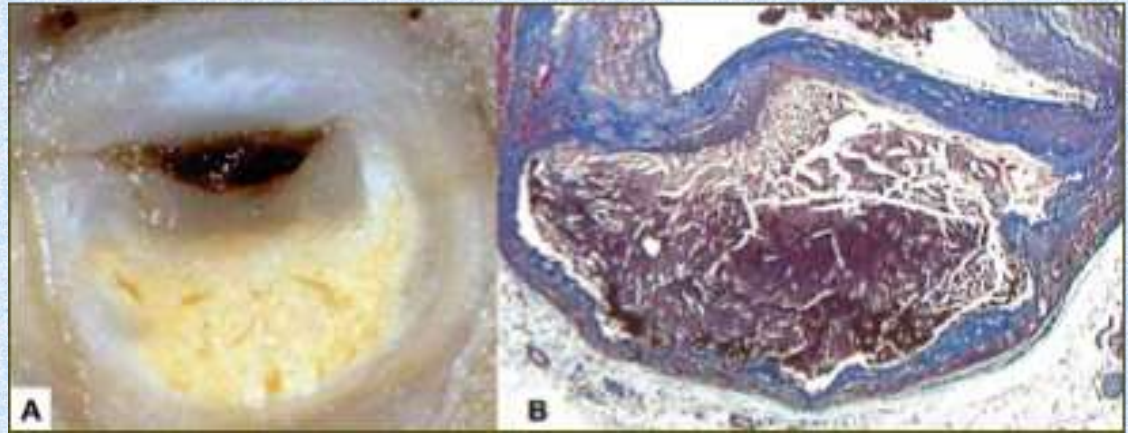
# MALATTIA CORONARICA o ATEROSCLEROSI CORONARICA

La malattia coronarica è un'alterazione, anatomica o funzionale, delle arterie coronarie, cioè dei vasi sanguigni che portano sangue al muscolo cardiaco.

L'aterosclerosi comprende la formazione di una **placca aterosclerotica** composta da variabile accumulo di lipoproteine, matrice extracellulare e calcio.



*Giornale Italiano Aterosclerosi 2016; 7(4) 10-23*



Placca vulnerabile. Macroscopicamente. (A) la placca è gialla per l'abbondante contenuto in lipidi (stenosi del lume <70%)

Microscopicamente. (B) è caratterizzata da un ampio core lipidico e un sottile cappuccio fibroso

*Giornale Italiano Aterosclerosi 2016; 7(4) 10-23*

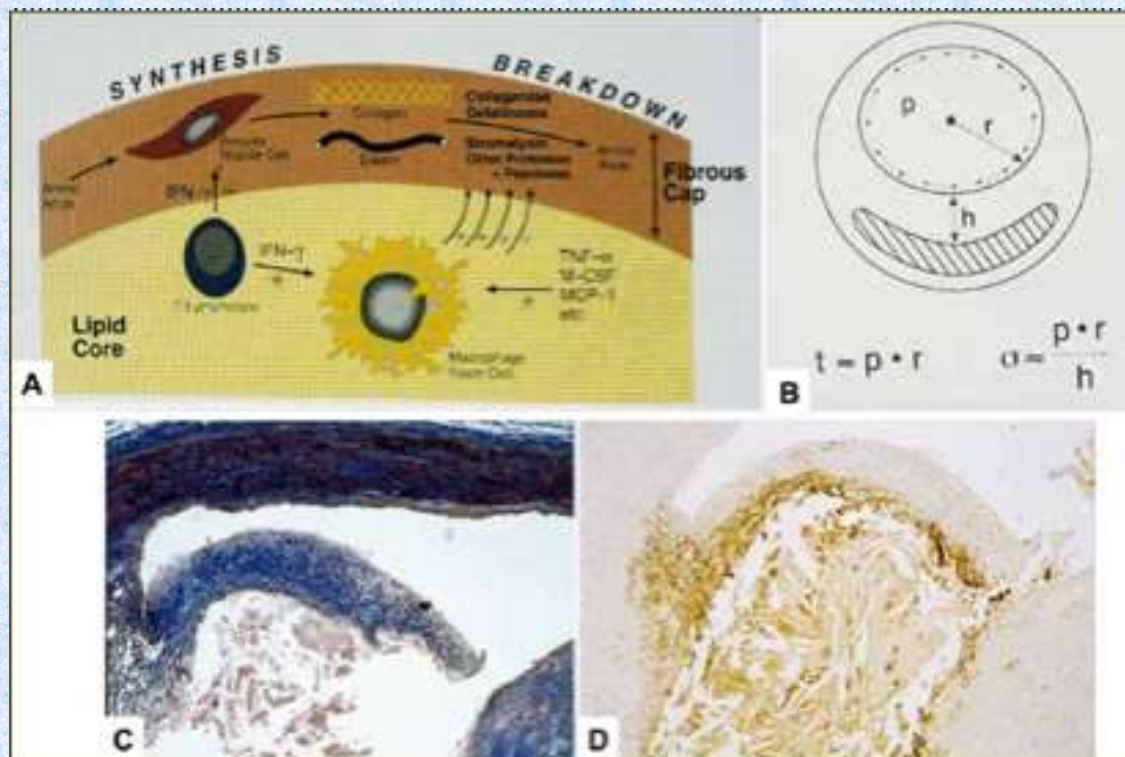
La placca va in contro ad una crescita, che se supera il valore critico di stenosi (>75%), risulta verificarsi una discrepanza tra la domanda del miocardio e la capacità di fornire sangue.

Si innesca un meccanismo anaerobico con formazione di lattati e dolore: **ANGINA STABILE.**



# INFARTO MIOCARDICO ACUTO

L'improvvisa esposizione del contenuto lipidico, che entra in contatto con il sangue circolante, attiva il processo di coagulazione e la formazione di un trombo, il quale può portare all'occlusione completa del vaso, dando origine ad **infarto miocardico acuto**.



La presenza del **trombo** genera la rottura di placca e l'assottigliamento del cappuccio fibroso.

L'assottigliamento del cappuccio fibroso implica: la **perdita graduale di cellule muscolari lisce** per apoptosi, **l'infiltrazione di macrofagi e di linfociti T**.

A. Schema che illustra i meccanismi biologici responsabili del progressivo assottigliamento del cappuccio fibroso della placca, rendendola vulnerabile alla rottura: da una parte, viene meno la sintesi di nuovo collagene per apoptosi delle cellule muscolari lisce indotta da citochine, rilasciate dalle cellule infiammatorie, soprattutto linfociti T; dall'altra, si ha la lisi del collagene. B. La tensione che si esercita sul cappuccio fibroso è direttamente proporzionale alla pressione endovascolare e al raggio del lume, e inversamente proporzionale allo spessore del cappuccio fibroso stesso. C. Paziente maschio di 34 anni, morte improvvisa aritmica per rottura della spalla di sottile cappuccio fibroso della placca aterosclerotica. D. Si osservi il ricco infiltrato macrofagico nel cappuccio fibroso.

# CORONOPATIE CONGENITE O ACQUISITE

Le **coronaropatie congenite** sono malattie rare, spesso fatali e solitamente individuate nell'infanzia.

Le **coronaropatie acquisite** sono di solito conseguenti ad ostruzione di uno o più rami delle arterie coronarie su base aterosclerotica o non aterosclerotica.

## ATEROSCLEROTICA

- **IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE** (causata da mutazioni nel gene **LDLR**)
- **DISORDINI LIPIDICI** (relativi alla mutazione nel gene **APOE**)
- **OSTRUZIONE DELLE CORONARIE ATEROSCLEROTICHE** (dovuta alla formazione di un **trombo**)

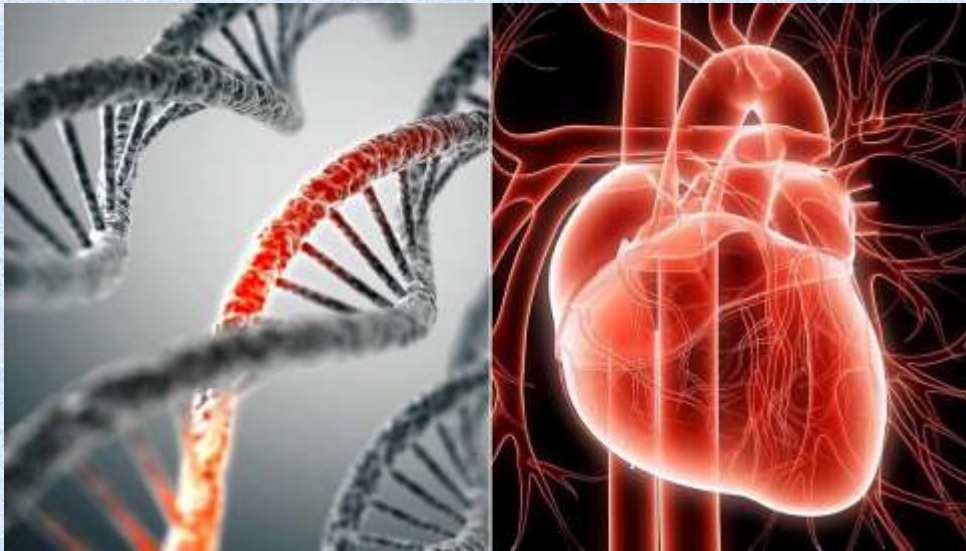
## NON ATEROSCLEROTICA

- **IPERTROFIA VENTRICOLARE** (malattia che comporta l'ingrossamento delle pareti muscolari che costituiscono il ventricolo)
- **VASOSPASMO CORONARICO** dovuto ad uso di droghe (cocaina, anfetamina, efedrina)
- **FATTORI CHE INDUCONO UN'AUMENTATA RICHIESTA DI OSSIGENO** (esercizio fisico intenso, febbre, ipertiroidismo)

# FATTORI GENETICI

Tra i geni più studiati vi sono quelli che codificano per proteine coinvolte nel **metabolismo lipidico**.

Sono delle **varianti geniche**, mutazioni puntiformi ad un singolo nucleotide, che presentano una tale frequenza nella popolazione da essere considerate delle varianti polimorfiche.



Medical Center

**Lo studio delle varianti geniche di questi geni è indicato in:**

- Soggetti con precedenti episodi di trombosi arteriosa;
- Donne che intendono assumere contraccettivi orali;
- Donne con precedenti episodi di trombosi in gravidanza;
- Soggetti diabetici



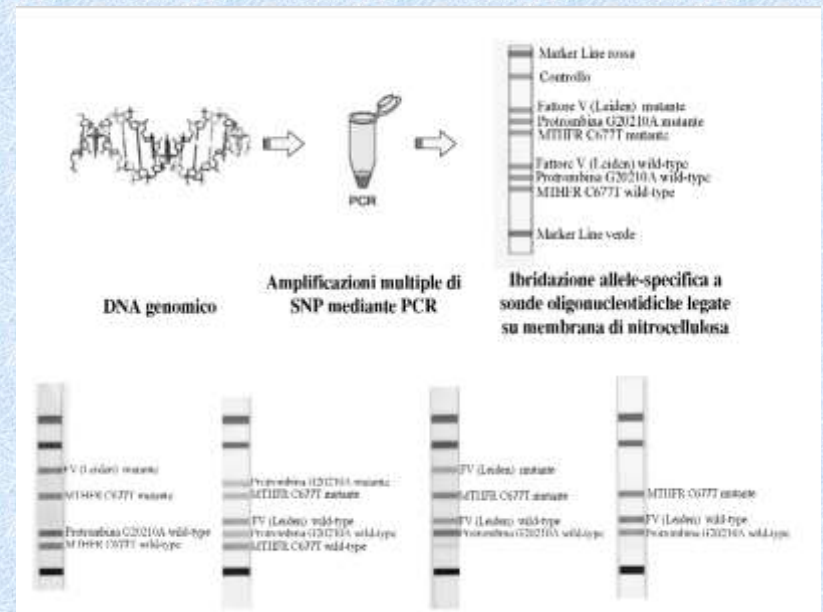
# FATTORE II (PROTROMBINA)

La **PROTROMBINA** o **fattore II della coagulazione** svolge un ruolo fondamentale nella cascata coagulativa.

È stata descritta la **variante genetica** comune nella regione non trascritta al 3' del gene, che è associata ad elevati livelli di protrombina e conseguente aumento del rischio di trombosi.

Trattasi di una sostituzione di una **G (guanina)** con una **A (adenina)** alla posizione **20210 (G20210A)**, una regione non trascritta del gene, dalla parte del 3', che è coinvolta nella regolazione genica post-trascrizionale, quale la stabilità dell'RNA messaggero o con una maggiore efficienza di trascrizione del messaggero stesso.

La frequenza genica della variante è bassa (1,0-1,5%), con una percentuale di eterozigoti del 2-3%. L'omozigosi è rara.

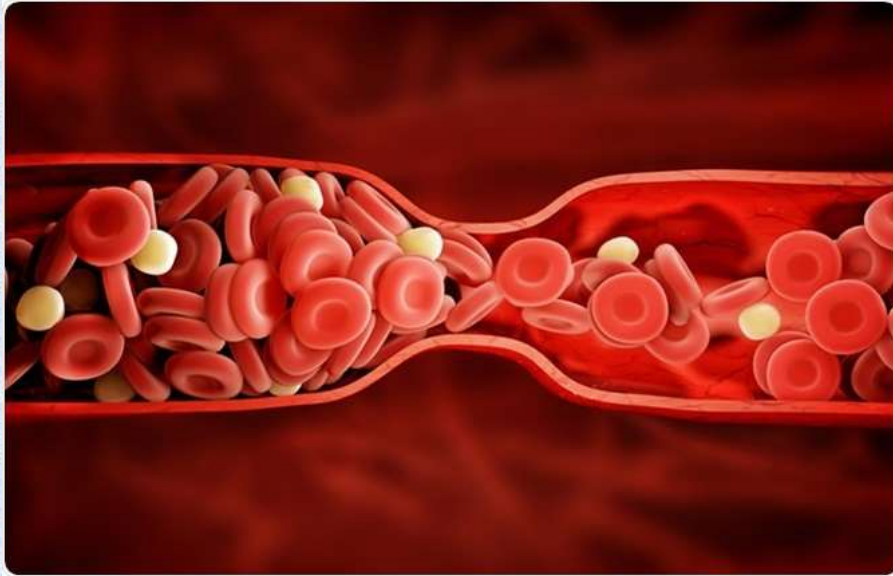


Analisi genetica su striscia del fattore V di Leiden, della protrombina G20210A

LiganAssay 12

# FATTORE V DI LEIDEN

Il **fattore V** attivato è un cofattore essenziale per l'attivazione della protrombina (fattore II) a trombina.



*Risultati di fattore V Leida in thrombophilia, uno stato di coagulazione di sangue che aumenta il rischio di una persona di sviluppare i coaguli di sangue anormali. Credito di immagine: Adike/Shutterstock*

Una mutazione del gene che codifica per il fattore V, a livello della tripletta nucleotidica, che codifica per l'arginina in 506, con sostituzione di una G (guanina) con una A (adenina), comporta la sostituzione dell'arginina con un altro aminoacido, la glutammina che impedisce il taglio da parte della Proteina C-attivata.



Ne consegue una **resistenza alla proteina C-attivata** ed una **maggiore attività pro-coagulante del fattore V attivato** che **predispongono alla trombosi**.

# COMPLICANZE IN GRAVIDANZA ASSOCIATE A DISORDINI TROMBOFILICI

L' **evento trombotico** è favorito in presenza di altre condizioni predisponenti quali la gravidanza, l'assunzione di contraccettivi orali, gli interventi chirurgici.

Trombofilia	Aborto	Morte fetale	Preeclampsia	HEELP	Abruptio placentae
Deficit di AIII	++	++	+		
Deficit Proteina C	+	++	+		
Deficit Proteina S	+	++	+	+	
Resistenza all'APC	++	++	++	+	++
Fattore V Leiden	++	++	++	+	+
Protrombina G20210A	+	+	+		

Legenda: + possibile, ++ definitiva, non segnato nessuna, associazione provata

Core.au

Dal punto di vista della trasmissione genetica, la maggior parte dei difetti dovuta alla presenza di trombi si presenta in forma **eterozigote** e si trasmette con modalità **autosomica dominante a penetranza incompleta**.

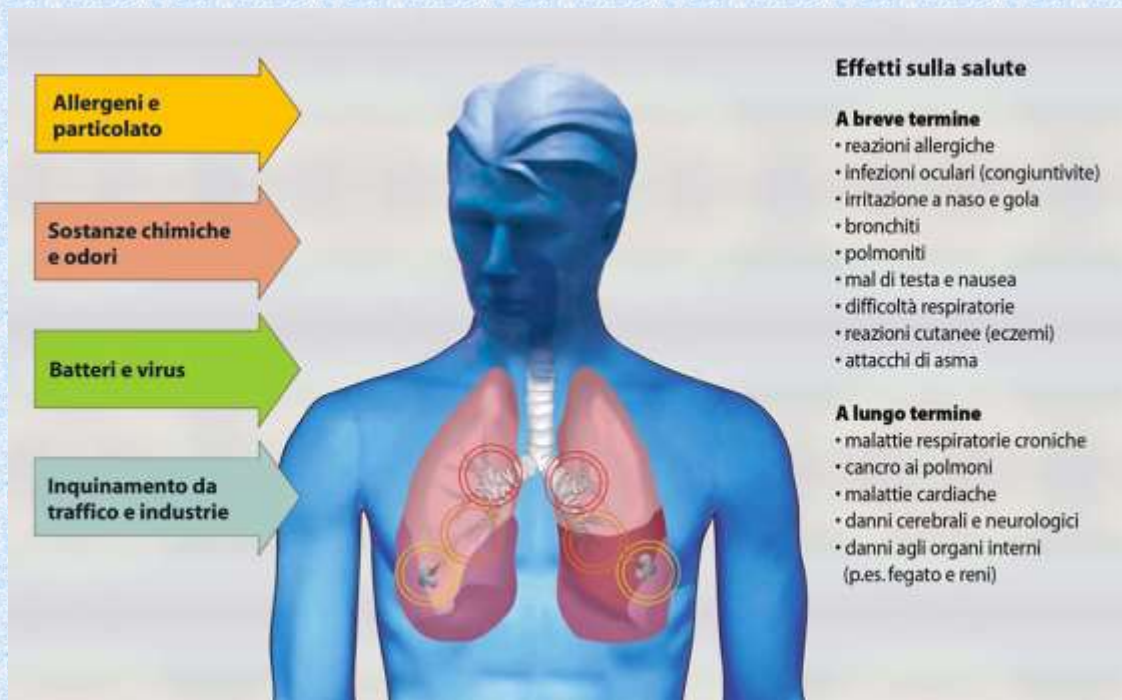
**Le persone affette hanno una possibilità su due di trasmettere la predisposizione alla malattia ai figli, indipendentemente dal sesso.**

In gravidanza, una condizione genetica di *eterozigosi* o *omozigosi* per uno o più di questi geni è considerata **predisponente all'aborto spontaneo**.



# GENETICA E FATTORI AMBIENTALI

L'inquinamento ed il riscaldamento globale generano un ampio spettro di effetti negativi sulla salute umana, tra cui il cuore, e soprattutto in soggetti con condizioni genetiche di alto rischio aterosclerotico.



L'informazione più importante è emersa dal **calcolo del rischio di infarto del miocardio a 10 anni**, che è apparso variare da 1,2-3,1% in soggetti con stile di vita favorevole e senza fattori di rischio genetici, fino a 4,6-10,7% in soggetti con stile di vita sfavorevole (fumo di sigaretta, obesità, inattività fisica, dieta poco salutare) combinata con un alto rischio genetico.

# CALCOLO DEL RISCHIO E POSSIBILI TRATTAMENTI

Il trattamento dei fattori di rischio permette di prevenire e trattare l'aterosclerosi coronarica e dovrebbe essere parte integrante di un qualsiasi piano terapeutico delle molteplici manifestazioni acute e croniche di questa patologia.

Il rischio assoluto è suddiviso in tre categorie:

## ALTO RISCHIO

Tutti i pazienti con coronaropatia conclamata ed **elevati livelli di proteina C-reattiva.**

## MEDIO RISCHIO

**Terapia con acido acetilsalicilico** a basso dosaggio e l'utilizzo di **farmaci antipertensivi.**

## BASSO RISCHIO

Tutti i fattori di rischio di tipo categorico devono essere trattati senza considerare il loro rischio assoluto.

I calcolatori del rischio sono ampiamente dipendenti dall'età e il rischio per il tempo di vita potrebbe essere più indicato rispetto al rischio a 10 anni.

# RIASSUNTO

Nel presente lavoro è analizzata cos'è la malattia coronarica, in tutti i suoi aspetti, come essa possa essere generata e come possa progredire a stenosi e persino ad un blocco del flusso sanguigno nell'arteria, generando un infarto miocardico acuto.

Sono affrontati i nuovi studi genetici in merito alla ricorrenza familiare nell'infarto miocardico acuto, le cause che generano l'infarto, sia quelle di tipo aterosclerotico e quelle di tipo non aterosclerotico; la predisposizione del paziente ai fattori di rischio e all'importanza delle variazioni geniche in relazione alle regioni cromosomali.

Sono riportate le evidenze scientifiche che oggi documentano come i fattori genetici agiscono nell'aumentare il rischio individuale di infarto, in particolar modo tre tra i geni più studiati; l'analisi dei possibili trattamenti, il processo di prevenzione da effettuare per anticipare il verificarsi della malattia; e le terapie farmacologiche da utilizzare in presenza di una sindrome coronarica acuta.

È riportato uno studio sui polimorfismi a singolo nucleotide; se il contributo aggiuntivo di questi polimorfismi alla valutazione del rischio di infarto è modesto, i risultati non mancano di fornire spunti molto utili per comprendere meglio il meccanismo della malattia coronarica, e forse, in un non lontano futuro, per sviluppare nuovi approcci terapeutici.



# BIBLIOGRAFIA

- 1) Libby P, *Inflammation in atherosclerosis*, *Nature*, 2002, 420:868-874
- 2) Falk E, Pathogenesis of atherothrombosis-role of vulnerable, ruptured, end eroded plaques. *Atherotrombosis and Coronary Artery Disease*, William and Willkins, 2005, 46(6):937-54
- 3) Schlaich MP, Schmieder RE. Left ventricular hypertrophy and its regression: Pathophysiology and therapeutic approach: focus on treatment by antihypertensive agents. *Am J Hypertens*, 1998, Pt 1:1394-1404
- 4) G. Lippi, *Rischio di infarto del miocardio-genetica e ambiente*, *LTO, Lab tests*, Novembre 2017, 1
- 5) Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006; 113:791-798

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE!**