

DEZVOLTAREA CARDIOLOGIEI ÎN URMĂTORUL DECENIU

Mihail POPOVICI – dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM,

Elena ANTON – doctor în științe medicale,

Lucia CIOBANU – dr. hab. șt. med., conf. cercetător.

IMSP Institutul de Cardiologie

Laboratorul științific de cardiologie intervențională

e-mail: popovicim@gmail.com

Rezumat

Bolile cardiovasculare reprezintă cauza principală responsabilă de morbiditatea și mortalitatea în lume. Direcțiile de dezvoltare, preconizate în medicina cardiovasculară pentru următorii ani, vor servi imperativului de a le reduce. În articol sunt elucidate câteva din domeniile de perspectivă. Progresele notorii în imagistica medicală, medicina de precizie, genomică și epigenetică, în tehnologiile de elaborare de medicamente noi, în medicina regenerativă, medicina de prevenție etc., au fost atinse într-o strânsă colaborare interdisciplinară și vor permite o dezvoltare oportună în domeniul cardiologiei. Va fi necesară acumularea în continuare de dovezi verosimile pentru a atinge niveluri noi, exacte și personalizate în stratificarea riscului, în diagnosticarea precoce, în optimizarea tratamentului, profilaxia bolilor CV și menținerea stării de sănătate CV.

Cuvinte-cheie: imagistica medicală, genomics, medicina regenerativă, bolile cardiovasculare, medicina personalizată.

Summary. Cardiology development in the next decade

Cardiovascular diseases are the leading cause of morbidity and mortality in the world. The expected development directions in cardiovascular medicine for the next 10 years will serve the imperative of reducing them. Some of the perspective areas of development are elucidated in the article. Notorious advances in medical imaging, precision medicine, genomics and epigenetics, new drug development technologies, regenerative medicine, prevention medicine, etc. have been reached in strong interdisciplinary collaboration and will allow adequate development in the field of cardiology. Additional data will be required to reach new, accurate and personalized levels of risk stratification, early diagnosis, treatment optimization, CV prevention and for maintaining CV health.

Key words: medical imaging, genomics, regenerative medicine, cardiovascular diseases personalized medicine.

Резюме. Развитие кардиологии в следующем десятилетии

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной заболеваемости и смертности в мире. Наиболее перспективные направления развития исследований в области сердечно-сосудистой патологии ожидаемые в ближайшие годы послужат цели их сокращения. В статье рассматриваются некоторые из наиболее перспективных областей развития. Успешные достижения в области медицинской визуализации, точной медицины, геномики и эпигенетики, новых технологий разработки лекарственных препаратов, регенеративной медицины, профилактической медицины могут быть достигнуты в условиях тесного междисциплинарного сотрудничества и позволят обеспечить адекватное развитие и в области кардиологии. Потребуется дополнительные исследования, чтобы достичь новых, более точных и персонализированных уровней стратификации риска, ранней диагностики, оптимизации лечения, и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и тем самым сохранения сердечно-сосудистого здоровья.

Ключевые слова: медицинская визуализация, геномика, регенеративная медицина, сердечно-сосудистые заболевания, персонализированная медицина.

Introducere

În toamna anului trecut la inaugurarea lucrărilor Congresului european de cardiologie din or. München (Germania), renumitul cardiolog, superstarul internațional prof. Eugene Braunwald a menționat că progrese mai promițătoare în domeniul cardiologiei pentru următorii 10 ani vor fi atinse în direcția studiilor imagisticii cardiovasculare neinvazive, medicinei personalizate, geneticii medicale și ingineriei genice, farmacogenomică și tehnologiilor inovatoare de elaborare a noilor medicamente. În această ordine de idei, conform

așteptărilor împărtășite de prof. E. Braunwald ne vom referi în continuare la unele aspecte cu caracter general ce țin de:

- Imagistica medicală, în special punerea în aplicare a tehnicilor de mare acuratețe, cum sunt cele ce combină imagistica prin rezonanță magnetică și tomografia prin emisie de pozitroni, în diagnosticarea non-invazivă de leziuni coronariene, în diferențierea plăcilor vulnerabile de cele cu risc scăzut și identificarea grupurilor de pacienți ce necesită abordare deosebită.

- Genomica utilizată în stratificarea cu o mai mare precizie a riscului de boală coronariană. Îmbinarea datelor despre factorii clasici de risc cardiovascular cu datele obținute prin analize genomice va permite creșterea exactității de identificare a riscului pentru fiecare pacient în parte. Această abordare reprezintă una din direcțiile de maximă actualitate în dezvoltarea medicinei personalizate.
- Elaborarea de medicamente noi, spre exemplu, utilizarea în tratamentul hipolipemiant ai anticorpilor monoclonali pentru inactivarea PCSK-9 circulante (proprotein-convertazei subtilisin/kexinei tip 9) și prin urmare pentru micșorarea LDL-colesterolului, creează oportunități deosebit de promițătoare în conduita de tratament și prevenție a bolii coronariene.
- Medicina regenerativă în bolile cardiovasculare.

Imagistica medicală se marchează printre tehnologiile de vârf, care, probabil, vor determina schimbări cruciale în cardiologie în următorul deceniu. Ca disciplină științifică imagistica medicală face parte din ingineria imagistică biologică și cuprinde tehnicile de creare a imaginilor vizuale de structuri interne – organe sau țesuturi, precum și a reprezentării vizuale a funcției acestora, în scop de diagnostic și intervenție medicală. În acest aspect, ea poate fi convențional divizată în subcompartimentele *imagistică diagnostică* și *imagistică intervențională*. Activitatea de diagnostic și cea intervențională în bolile sistemului cardiovascular se referă la ramura disciplinară *imagistica cardiovasculară*. Importanța notorie pe care o comportă această direcție contemporană în cadrul domeniului cardiologic este datorată oportunităților și perspectivelor relevante în confirmarea, evaluarea și documentarea aspectelor structurale și funcționale ale sistemului cardiovascular, în general; ale bolilor cardiovasculare și factorilor de risc, în particular; în evaluarea dinamicii bolii și răspunsului la tratamentul aplicat; în utilizarea sumară corectă și justificată a datelor respective în cadrul cercetărilor științifice și clinice.

Categoriile tehnicilor imagistice cuprind metodele: *radiologice*; *imagistică prin rezonanță magnetică* (MRI); *ultrasonografie medicală*, *imagistica medicinei nucleare* precum și *alte tehnici*: endoscopie, elastografie, imagistică tactilă, termografie etc.

Vom elucidă câteva dintre cele mai moderne și progresive metode imagistice, care se preconizează să-și continue dezvoltarea într-un ritm rapid și în următorii câțiva ani. Tendințele primordiale în domeniul imagisticii cardiovasculare sunt cert trasate în cadrul recentelor întruniri mondiale, europene și naționale ale comunităților și societăților științifice de cardiologie. Scopul de perspectivă este crearea de noi oportunități

eficiente pentru diagnosticarea non-invazivă a bolii coronariene ocluzive.

Tomografia computerizată (Computed tomography, CT), fiind o metodă radiologică de explorare non-invazivă a cordului, arterelor coronariene și vaselor mari, oferă imagini secționale radiografice suprapuse, utilizând razele X și substanță de contrast. Una dintre aplicațiile sale clinice de o relevanță crescândă este determinarea scorului de calciu coronarian (*Coronary artery calcium scoring, CAC*). CT-scorul de calciu se apreciază prin scanare CT cu doze scăzute și ne prezintă informații referitor la încărcătura aterosclerotică cu conținut calcic în peretele vascular coronarian.

Continuă să se acumuleze date din studiile mondiale importante, precum PROMISE, MESA, Rotterdam Study, Dallas Heart Study, CONFIRM trial [1-4], care demonstrează că CT-scorul de calciu este un predictor elocvent al riscului pentru viitoarele evenimente coronariene, inclusiv în lipsa leziunilor stenozante pe arterele coronariene. În studiul PROMISE, prezentat la congresul ESC-2017 și AHA-2018, s-a demonstrat că CT-scorul de calciu a prezis evenimentele cardiovasculare la fel de bine ca și testele funcționale, cu avantaje autentice la capitolul cost și simplitate de utilizare [5].

Actualmente, CT-scorului de calciu este recomandat de AHA/ACC pentru evaluarea obligatorie a pacientului conform recomandărilor din noul ghid 2018 AHA/ACC privind Managementul Colesterolului [6], pentru a fi utilizat atât în determinarea riscului CV, cât și în argumentarea inițierii tratamentului cu statine. Utilitatea maximă a metodei respective apare la pacienții asimptomatici, pacienți de vârstă medie și pacienți cu risc mic și intermediar pentru evenimente CV majore calculate prin alte metode. Totodată, calcularea scorului de calciu nu este justificată la pacienții care au deja diagnostic precizat de CPI prin leziuni aterosclerotice, deci care au suportat infarct miocardic, angioplastie coronariană sau by-pass aorto-coronarian și la pacienții cu risc CV înalt [7].

Perfectarea continuă a tehnologiilor imagistice în cardiologie implică un număr tot mai mare de dovezi, justificând utilizarea metodelor funcționale de tomografie computerizată, incluzând CT miocardică de perfuzie (*Myocardial CT perfusion, CTP*) de stres și de repaus, și Rezerva fracțională de flux coronarian derivat CT (*CT-derived fractional flow reserve, FFRCT*), pentru ghidarea managementului clinic la pacienți cu boală ischemică suspectată. CT de perfuzie a devenit rapid o importantă tehnologie complementară Angiografiei coronariene CT (*Coronary computed tomography angiography, CCTA*) și este o tehnică de evaluare imagistică non-invazivă a perfuziei miocardice, care

permite crearea imaginii atenuării perfuzionale a ventriculului stâng, analogă tabloului de CT de perfuzie cu emisie de un singur foton SPECT [8]. De asemenea, se menționează micșorarea continuă a dozei de radiații utilizate în investigații prin CT, condiție care a condus la un interes tot mai mare în explorarea potențialului metodei CTP pentru testarea perfuziei miocardice de repaus și de stres, alături de rezonanța magnetică, tomografia computerizată cu emisie fonică unică și tomografia cu emisie de pozitroni. Detectarea ischemiei miocardice asociate la pacienții cu stenoze moderate și moderat-severe este un imperativ în luarea deciziilor clinice. Astfel, CT miocardică de perfuzie comportă informativitate autentică privind semnificația fiziologică a leziunilor coronariene stenozante intermediare [9] și permite depășirea limitărilor diagnostice ale angiografiei coronariene CT în anumite situații clinice [10].

Rezerva fracțională de flux coronarian este un indicator funcțional menit să documenteze relevanța hemodinamică a leziunilor coronariene stenozante și, prin urmare, să direcționeze deciziile de tactică ulterioară. Actualmente, drept standard de aur este acceptată estimarea FFR pe bază de cateter în proces de angiografie coronariană convențională, însă cercetările în această direcție continuă, având ca scop implimentarea alternativei non-invazive, micșorarea timpului, costurilor, dificultăților de estimare și a eventualelor complicații postcateterizare [11,12].

Aceste aspecte au fost minuțios discutate la Întrunirea științifică anuală 2018 a Societății de Tomografie Computerizată Cardiovasculară (*Society of Cardiovascular Computed Tomography, SCCT*). Probabil, perspectiva unei aprecieri non-invazive de rutină a FFR-CT în cadrul CT-angiografiei coronariene sau în cadrul metodei funcționale progresive, precum este CT miocardică de perfuzie, va putea determina pe viitor substituția imagisticii nucleare de perfuzie miocardică.

Tendențele de extindere a dezvoltării tehnologiilor imagistice CT pentru următorii 5-10 ani sunt bazate, de asemenea, pe rezultatele promițătoare din studiile clinice mari SYNTAX III Trial, FFR-CT RIPCORD Study, PLATFORM, studii în care s-au dovedit beneficii, precum acuratețea diagnostică a FFR-CT la pacienții cu subsecție de CPI și cu angină pectorală stabilă, micșorarea numărului de cazuri care necesită efectuarea de angiografie coronariană percutană în următoarele 90 zile, micșorarea cazurilor de diagnosticare invazivă a leziunilor non-obstructive coronariene, utilizarea semnificativ mai economă de resurse [13-15].

Un aspect aparte a fost elucidat în SYNTAX III REVOLUTION Trial pentru echipele de lucru pe cord. În aspectul luării deciziilor, la pacienții cu boală coronariană complexă (cu leziuni stenozante de trunchi

coronarian, cu leziuni multivasculare) fie în baza rezultatelor coronaroangiografiei convenționale, fie a CT-angiografiei coronariene – nu au fost stabilite divergențe decizionale privind tactica ulterioară. Datele respective sugerează posibila fezabilitate a procesului decizional și a planificării tratamentului exclusiv în baza acestei modalității imagistice non-invazive respective și a datelor clinice [16].

Se presupune dezvoltarea unei integrări mai strânse a metodelor imagistice între ele, cu formarea *metodelor hibride*, cum ar fi combinarea posibilităților tomografiei computerizate și metodei ecografice, pentru a oferi avantaje diagnosticării și conduitei periprocedurale.

Imagistica prin rezonanță magnetică (Magnetic resonance imaging, MRI) sau imagistica prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) este o tehnică de investigare non-invazivă a structurilor anatomice și a proceselor funcționale, care se bazează pe convertirea în imagini a semnalelor emise de nucleele atomilor de hidrogen din țesuturi și organe la interacțiunea acestora cu undele de radiofrecvență create de un câmp magnetic puternic. Aplicațiile cardiovasculare ale RMN sunt evaluarea cordului, arterelor coronariene și vaselor mari, estimarea perfuziei și viabilității miocardului, funcției cardiace, bolilor miocardice inflamatorii, infiltrative, malformațiilor cardiace congenitale etc. Beneficiile metodei, pe lângă valoarea diagnostică, sunt considerate lipsa expunerii la radiații ionizante și disponibilitatea relativă în instituțiile medicale, comparativ cu metodele medicinei nucleare PET și SPECT. În plus, superioritatea combinației imaginilor de amplificare tardivă de gadolinu și a imagisticii de perfuzie cardiacă față de metoda SPECT, în diagnosticul bolii coronariene, a fost demonstrată într-un studiu mare multicentric prospectiv CE-MARC [17].

În anii viitori, imagistica prin RMN va continua să constituie instrumentul non-invaziv de valoare esențială în diagnosticarea și managementul patologiilor cardiovasculare în întreaga lume. Ca direcție de perspectivă notorie, în contextul interesului către oportunitățile non-invazive de diagnosticare și monitorizare a bolii coronariene ocluzive, se evidențiază RMN în evaluarea viabilității miocardului, RMN de perfuzie miocardică cu substanță de contrast (pe bază de gadolinu), RMN de perfuzie de stres farmacologic (cu adenozină). De asemenea, se întreprind eforturi în direcția standardizării și simplificării protocoalelor, amplificării continue a calității imaginilor și scurtării duratei investigaționale (cum ar fi spre exemplu accelerarea formării 3D imaginii cordului integru prin RMN cardiac funcțional pe durata reținerii unice de respirație [18]). Se pune accent pe creșterea acurateții de estimare a caracteristicilor ti-

sulare: celularitate, vascularizare, permeabilitate, metabolism [19].

Un trend de perspectivă în dezvoltarea imagisticii prin rezonanță magnetică îl constituie imagistica integrată multimodală, în special cercetări în domeniul combinării RMN/PET, care oferă posibilități captivante pentru colectarea de date ample morfologice și funcționale hibride, adică din RMN și PET concomitent [20].

Imagistica prin RMN intervențională este încă o direcție de dezvoltare pentru viitorul apropiat, în care utilizarea intraoperatorie a tehnologiilor RMN nu doar va elimina în întregime radiațiile în timpul procedurilor îndelungate, cum ar fi ablația electrofiziologică, dar și va asigura monitorizarea și dinamica curentă a conduitei intervenționale.

Imagistica medicinei nucleare este o modalitate imagistică funcțională, care implică aplicarea internă a radionuclizilor (thallium-201, technetium-99m) în diagnosticul și tratamentul patologiilor. Scintigrafia creează imagini bi-dimensionale, iar Tomografia prin emisie de pozitroni (*Positron emission tomography, PET*) și Tomografia computerizată prin emisie de un singur foton (*Single photon emission computed tomography, SPECT*) generează imagini tri-dimensionale. În cazul tehnicilor tomografice 3D: SPECT folosește datele camerelor gamma de captare de la mai multe proiectoare, care pot fi reconstruite în diferite planuri, pe când PET folosește detectarea de coincidențe pentru a reda imaginea proceselor funcționale.

Imagistica nucleară în cardiologie se aplică în cuantificarea perfuziei miocardice, estimarea ischemiei și viabilității miocardului, funcției cardiace, extensiei și severității bolii, evaluării riscului pentru evenimente cardiace în aprecierea strategiei terapeutice. Pe lângă imagistica statică de perfuzie miocardică, de obicei, sunt folosite testele de stres fizic sau farmacologic (adenozină, dobutamină). Principalele aplicații clinice ale metodelor radionucleare în cardiologie se referă la boala coronariană, manifestând totodată informativitate majoră în unele aspecte diagnostice în valvulopatii, malformații cardiace congenitale, cardiomiopatii etc. [21].

Tendințele de dezvoltare preconizate pentru acest sector în viitoarea decadă sunt legate de următoarele domenii: elaborarea noilor radiotrasori și perfecționarea camerelor și softului, pentru creșterea calității imaginilor, ameliorarea acurateții și informativității datelor obținute, precum și a accesibilității metodelor nucleare; diminuarea expoziției și riscurilor radiației ionizante; modernizarea screeningului imagistic cardiac în insuficiența cardiacă, afectarea coronariană microvasculară etc., în scopul considerării tratamentelor adiționale; cercetarea oportunităților de vizualizare directă a ima-

gini ischemiei miocardice, decât a dovezilor de ischemie; introducerea pe larg în practica de diagnosticare a tehnologiilor hibride, spre exemplu SPECT/CT, PET/CT [22-24].

Avantajele certe prezentate de PET și SPECT în diagnosticarea patologiilor CV sunt totodată asociate de expoziția la radiații ionizante, considerație importantă atât referitor la pacient, cât și la echipa implicată în proces [25]. Tentativele de rezolvare a acestui aspect nociv vor desemna preocupările specialiștilor în domeniul tehnologiilor inovaționale pe parcursul anilor următori, și vor atinge nu doar sfera imagisticii nucleare, dar și cea a metodelor radiologice, CT, utilizate în scopuri diagnostice și intervenționale în laboratoarele de cateterism și angiografie.

Eforturile mari în problema reducerii dozei de radiații vor implica, probabil, utilizarea în creștere a ecoului de ultrasunete a metodelor ecografice, în special a ecografiei transesofagiene.

În acest context, dispozitivele pentru tehnologii de 3D imagistica ecografică, obțin un rol important în educație, planificare și suportul investigațiilor și intervențiilor, precum și în prezentarea de date pentru crearea modelelor tridimensionale de vase și organe.

O direcție absolut inovațională, strâns legată de modalități imagistice de obținere a datelor, este generarea de 3D modele plastice, biotissulare sau hibride, numite și dispozitive additive fabricate (*Additive manufactured devices*). Aceste modele vor putea fi imprimate la solicitare, de scanere speciale, și vor reprezenta unități de structuri anatomiche – organe, părți de organe, țesuturi, vase etc., dar și de dispozitive implantabile. Actualmente, modelele anatomice tridimensionale sunt create în baza informației furnizate de CT, RMN și imagistica ecografică 3D.

Perspectivile creării 3D modelelor în cardiologie sunt axate pe imperativele dictate de problemele cardiologiei pediatrice, malformațiilor cardiace congenitale, bolilor valvulare, patologiilor vasculare, bolilor miocardice, inclusiv cardiopatia ischemică, cardiomiopatiile, insuficiența cardiacă cronică etc. [26,27].

Domeniul 3D modelării va implica neapărat eforturi importante ale echipelor multidisciplinare de specialiști, și, nu în ultimul rând, aspecte juridice, cu considerații de legiferare și legalizare.

În linii mari, putem concluziona că în următorul deceniu imagistica medicală în cardiologie va continua să aparțină domeniului tehnologiilor inovaționale de vârf și să se dezvolte în direcția lărgirii indicațiilor și posibilităților metodelor imagistice, utilizării tehnicilor hibride în scopul combinării avantajelor și depășirii dezavantajelor metodelor utilizate separat, micșorării timpului și simplificarea metodologiilor de realizare,

creșterii acurateții diagnostice și optimizării procedurilor intervenționale, asigurarea disponibilității în instituții medicale de scară medie și mica, minimizării efectelor nocive asupra pacientului și echipei medicale, realizării perspectivelor de viitor în ceea ce ține de factorii de risc CV, diagnosticarea non-invazivă a bolii coronariene ocluzive, precum și de tehnologiile 3D modelării în cardiologie.

Medicina personalizată. Începând cu anii 1990, s-a instituit era *Medicinii bazate pe dovezi (MBD)*. Din acel moment, marea majoritate a modelelor de tactici medicale, acceptate actualmente spre utilizare, sunt bazate pe standardele de conduită argumentate prin mediile rezultatelor statistice, obținute în cadrul studiilor de cercetare pe cohorte mari, randomizate, placebo-controlate, multicentrice. Medicina personalizată (MP) sau Medicina de precizie este un model de abordare medicală nouă, care a început să se dezvolte în paralel cu MBD, aproximativ din anii 2000, care va domina direcțiile de dezvoltare în următorii ani, și căreia, cu mare probabilitate, îi aparține viitorul în medicină. MP este fundamentată pe principiul științific despre caracterul personalizat al profilului *genetic* (structura irepetabilă a ADN-ului, specifică fiecărui individ în parte) și al profilului *fenotipic* (ansamblul de trăsături și proprietăți ale organismului, realizate ca rezultat al relației dintre gene și factorii de mediu). Conceptul de MP reprezintă totalitatea metodelor de profilaxie, diagnosticare, intervenție și medicație al patologiilor și factorilor de risc, bazate pe stratificarea pacienților în grupuri conform markerilor genetici și moleculari particulari.

Ideea necesității de a individualiza tratamentul o găsim încă la Hipocrate, însă, noțiunea de MP, în sensul utilizat actualmente, se datorează descoperirii dovezilor științifice oferite de *Medicina moleculară*, în special ale realizărilor în *Genomică* – compartiment al Geneticii moleculare, care studiază totalitatea de informație ereditară și gene, conținute în codul genetic, numit genom. Datorită oportunităților de identificare a diferențelor dintre grupurile de pacienți, care sunt determinate de particularitățile lor genetice și de variațiile fenotipice, devin accesibile instrumente mai exacte de evaluare și de corecție a predispoziției la factori de risc și la anumite tipuri de evoluție ale patologiilor. Mișcarea în această direcție, oferă medicinei practice întreg potențialul de dirijare efectivă a răspunsului la tratament, de detectare a celor mai eficiente ținte terapeutice și biomarkeri, de elaborare a testelor moleculare pentru un diagnostic de înaltă precizie, de micșorare a costurilor fără compromiterea calității și rezultatului etc. [28, 29].

Schimbări esențiale în cardiologia de viitor, privită prin prisma MP, vor fi remarcate în:

- I. Domeniul bolilor cardiovasculare monogenice;
- II. Domeniul bolilor cardiovasculare multifactoriale și factorilor de risc CV.

Direcțiile principale de dezvoltare ale MP includ următoarele tehnologii inovatoare, care pot servi scopurilor unuia sau ambelor domenii menționate mai sus:

- tehnologiile de secvențiere de următoarea generație;
- celulele stem pluripotente induse;
- terapia bazată pe genotip;
- terapia genică;
- studiile de asociere genomică;
- epigenetica;
- biomarkerii genetici și fenotipici;
- testarea genetică etc.

MP în domeniul bolilor cardiovasculare monogenice. În mod firesc, MP în cardiologie implică primordial aria bolilor cardiovasculare monogenice, deci, cu mutații implicate la nivelul unei singure gene. Cele mai importante dintre aceste boli sunt cardiomiopatia hipertrofică, cardiomiopatia dilatativă, cardiomiopatia aritmogenă de ventricul drept, cardiomiopatia restrictivă, sindroamele variațiilor genetice de QT (prelungit – LQT și prescurtat – Brugada), tahicardia ventriculară polimorfă catecolaminergică, hipercolesterolemia familială malignă, sindromul Marfan, malformații cardiace congenitale genetice etc. Amintim, că în cazul bolilor monogenice defectul afectează o singură genă, iar mutația respectivă este transmisă ereditar conform principiului mendelian (autosomal dominant sau recesiv, X-lincat dominant sau recesiv, sau Y-lincat), din care motiv poartă și numele de boli mendeliene. Există și boli monogenice cu o transmisie ereditară diferită de cea clasică mendeliană, cum sunt bolile ereditare mitocondriale prin transmisie integrală a genomului mitocondrial matern. Odată cu dezvoltarea continuă a tehnologiilor genomice, a devenit clar că definiția de boală monogenică este una convențională. Pe lângă defectul de genă sau defectul mitocondrial, ca determinante ale realizării bolii, sunt implicate circumstanțele de *corelație genotip – fenotip*. Un singur genotip poate fi bază pentru numeroase variante de expresie fenotipică – în cazul diferitor combinații de factori externi, care influențează evoluția individului. Prin urmare, putem apela la această logică pentru a modela anumite combinații ”*protectorii*” pentru pacienți. MP folosește oportunitățile de dirijare anume ale acestor mecanisme. Astfel, MP deschide calea unor progrese autentice în prevenirea și tratamentul bolilor CV determinate de zordini genetice [30, 31].

În abordarea genomică personalizată a grupurilor de pacienți cu boli CV monogenice, pot fi identificate câteva direcții tehnologice progresive notorii pentru

următorii ani: secvențierea de următoarea generație, celulele stem pluripotente induse, terapia bazată pe genotip și terapia genică.

Secvențierea de următoarea generație (Next-generation sequencing, NGS) este metoda de determinare a secvenței nucleotidice în molecula de ADN și poate fi realizată prin intermediul tehnologiilor de secvențiere a întregului genom (*whole genome sequencing, WGS*) sau a întregului exom (*whole exome sequencing, WES*). Exomul este parte din genom ce include doar exoni (adică doar secvențe de gene codificatoare de informație), fără introni (secvențe non-codificatoare). Exomul uman conține doar aproximativ 1% din genom, cu toate acestea, mutațiile în exom constituie circa 85% din toate mutațiile asociate cu boli. În medicină, metoda de secvențiere NGS este utilizată pentru studierea structurii genomului, secvențelor de aminoacizi ai proteinelor codificate, în descoperirea mutațiilor genice, identificarea biomarkerilor genetici asociați cu boli și riscuri de îmbolnăvire, identificarea țintelor pentru medicamente noi. Drept exemplu, în care se face utilă această metodă, este identificarea mutațiilor titinei (conectinei), unei proteine gigante cu rol important în contracția țesutului muscular striat. Mutațiile titinei cauzează peste un sfert din cazurile de cardiomiopatii dilatative [32].

Celulele stem pluripotente induse umane (human induced pluripotent stem cells, hiPSC) pot fi obținute prin reprogramare din celule mature specializate ale corpului uman (*Gurdon JB, Yamanaka Sh, Premiul Nobel în Fiziologie sau Medicină, 2012*) [33]. Dezvoltarea metodei în deceniul următor va determina noile direcții revoluționare în *Ingineria tisulară* prin producerea cardiomiocitelor sănătoase, celulelor vasculare etc. din celulele reprogramate ale pielii, cu perspective de utilizare în 3D modelarea tisulară, în regenerarea cardiacă, în prevenția și tratamentul cardiomiopatiilor, sindromelor genetice, dar și a bolilor CV multifactoriale, cum sunt cardiopatia ischemică sau insuficiența cardiacă.

Pe lângă oportunitățile promițătoare în tratamentul bolilor monogenice, hiPSC vor permite modelarea patologiilor CV și desfășurarea studiilor relevante *in vitro*, pentru a evalua mai exact mecanismele patogenetice și pentru a testa tratamentele farmacologice inovatoare în vederea eficacității și toxicității noilor preparate. Datorită unor aspecte etice și tehnice, utilizarea celulelor stem umane embrionare (*hESC*) pentru scopurile menționate este una controversată. Astfel, anume celulele stem pluripotente hiPSC, derivate din celule mature diferențiate, vor fi pe larg utilizate în experimente și cercetări asupra dezordinilor CV ereditare [34-37].

La *Terapia bazată pe genotip* se referă deciziile terapeutice bazate pe *Farmacogenomică* – ramură practică a farmacologiei, care studiază influența com-

ponentei genetice a individului asupra răspunsului la remediile medicamentoase. Scopul principal urmărit este optimizarea farmacoterapiei aplicate, cu alte cuvinte, implementarea practică a principiului de a oferi medicamentul potrivit pacientului potrivit. Va domina caracterul ținut și va crește eficacitatea tratamentului, totodată, se vor micșora efectele adverse. Abordările terapeutice actuale de tip ”tentative-erori” vor ceda locul terapiilor bazate pe cunoștințele despre particularitățile genotipice – variantele de gene codificatoare de enzime, componentele moleculare, proteinele structurale, funcționale etc. Aceste particularități genotipice diferă în diverse grupuri de pacienți supuși aceluiași tratament și explică, într-un final, diferențele de răspuns la terapia aplicată și diferențele de reacții secundare dezvoltate [38, 39]. De exemplu, este cunoscut faptul că circa 75% din totalitatea enzimelor implicate în metabolismul medicamentelor, toxicelor și produselor metabolice endogene fac parte din familia *citocromului P450 (CYP)*. Multiplele variații existente ale spectrului de enzime CYP se fac responsabile pentru majoritatea diferențelor de răspuns la terapiile medicamentoase actuale [40].

Dovezi impresionante ne oferă studiile clinice mici. Unul din ele a arătat că remediul antiaritmice clasa Ic Flecainida micșorează aritmia ventriculară indusă de efort la pacienții cu sindrom de tahicardie ventriculară catecolaminergică polimorfă, ținând direct defectul molecular genetic de la nivelul canalelor de eliberare a Ca^{2+} ale receptorilor ryanodinici cardiaci. Flecainida inhibă eliberarea prematură de Ca^{2+} , efect ce nu a putut fi atins cu terapia convențională cu β -blocant \pm blocant canalelor de Ca^{2+} [41]. În mod similar, la pacienții cu sindromul QT lung tip 3 (LQT3), preparatul antiaritmice clasa Ib Mexiletina scurtează intervalul QT și cauzează reducerea importantă a incidenței evenimentelor aritmice critice: torsada vârfurilor cu sincopă aritmice, stop cardiac sau moarte subită. Mexiletina blochează influxul tardiv de sodiu, cauzat de mutații în gena SCN5A codificatoare de subunități-alpha ale canalelor de sodium [42].

Pentru câteva dintre medicamente, frecvent utilizate în practica cardiologică, sunt deja identificate influențele genomice asupra răspunsului pacientului la preparat. Pentru Clopidogrel, răspunsul la terapie este determinat de câteva variații diferite a genei CYP2C19; pentru Simvastatină, de variațiile genice ale SLCO1B1 sau ale CYP3A4; pentru Warfarină, de CYP2C9 sau de VKORC1; pentru Carvedilol, a genei ADRB1 etc. [38,43]. Importanța practică a acestor descoperiri se reflectă în următoarele: atunci când vom cunoaște care dintre variațiile genice este prezentă la pacientul concret, vom gestiona procesul terapeutic cu mare exacti-

tate, evitând situații de tratament inefficient sau toxic, dar și pierderi de timp și surse.

Terapia genică include ansamblul de metode de inginerie genică (biotehnologice) și medicale, folosite pentru introducerea modificărilor în aparatul genetic al celulelor somatice umane, în scopul tratării bolilor. Terapia genică sau *abordările terapeutice genetice* în cardiologie, au drept domeniu de implementare, bolile CV cu componentă ereditară. În componența acestor tehnici de conduită intră *tratatamentul cu proteine sau enzime "terapeutice"*, adică structuri proteice valide, fără defecte. Aceste proteine sunt generate cu ajutorul *virusurilor adenoasociate* (VAA) cardiotropice. În studiu randomizat placebo-controlat, Ca^{2+} -ATPaza reticulului sarcoplasmatic SERCA2a din VAA tip1 a fost introdusă intracoronarian și a arătat beneficii în stabilizarea clinică temporară, întârzierea apariției evenimentelor CV și micșorarea frecvenței acestora la pacienții cu IC avansată [44].

Se elaborează și metode de *corecție pe bază de ARN* a defectelor genice. ARN-ul are rol de suport temporar și de transportare al informației genetice necesare pentru sinteza ulterioară de proteine, rol în catalizarea unor reacții biochimice, rol de ghid pentru enzime, rol în reglarea expresiei genelor etc. ARN-ul este sintetizat prin copiere numită transcripție de pe fragmentele de ADN, care servește drept matriță. Astfel, în cadrul metodelor de corecție a defectelor genice pe bază de ARN, tot cu ajutorul vectorilor virusurilor VAA menționate mai sus, este mediat *transferul de gene*. Deja au fost obținute rezultate semnificative *in vivo* în tulburările de coagulare, boli hemoragice ereditare, dezordinile miocardice, insuficiența cardiacă. Printre ținte primordiale ale terapiei genice în cardiologie la moment se consideră: țintele cardiace – ischemia severă cardiacă, insuficiența cardiacă, restenoza intrastent, tromboza tardivă de stent, incompetența graftului venos; țintele vasculare periferice – ischemia periferică severă, ulcere, amputații, restenoze intrastent, incompetența graftului venos, circulație insuficientă după intervenția chirurgicală vasculară; țintele sistemice și hepatice – ateroscleroza, unele forme de dislipidemie [45, 46].

MP în domeniul bolilor cardiovasculare multifactoriale și factorilor de risc CV. Spre deosebire de rolul primordial, pe care îl au asocierile variațiilor genetice în bolile monogenice, în cadrul bolilor CV comune multifactoriale, acești factori genetici, deși au contribuție la apariția acestor boli, comportă o importanță clinică secundară. În aceste cazuri ne vin în ajutor *studiile de asociere genomică (genome-wide association studies, GWAS)*. Studiile respective evaluează toate polimorfismele cunoscute și stabilesc asocierile secvențelor genomice cu boala multifactorială sau cu factorii de risc.

S-a reușit identificarea asocierilor genomice cu prevalența cardiopatiei ischemice, infarctului miocardic, hipertensiunii arteriale, fibrilației atriale, insuficienței cardiace, sindromului metabolic, obezității, aterosclerozei, diabetului zaharat etc., cu un viitor promițător în modalitățile de diagnosticare și tratament cardiologic personalizat.

Pentru că în dezvoltarea bolilor CV comune sunt implicați concomitent mai mulți factori determinanți (genetici și non-genetici – interni anatomofiziologici și externi de mediu), devin dificile eforturile de dirijare și prognozare a răspunsului final al organismului la modificările unuia din factori. Ca exemplu pot servi controversele în unele cercetări. Este cunoscut că la mai multe populații ale cromozomului 9p21.3 (*alele* – diferite forme pe care le poate avea aceeași genă, poziționate pe sectoare similare numite *locusuri* ale cromozomilor omologi și care pot determina sau nu trăsături fenotipice diferite) este responsabilă de riscul pentru boala arterelor coronariene, în special pentru dezvoltarea infarctului miocardic. Totuși intervențiile genetice în acest locus, deși aveau ca scop micșorarea riscului, nu au reușit să demonstreze ameliorare semnificativă a riscului dezvoltării infarctului [47]. Aceeași lipsă de coerență sau asociere prea slabă cu semnificația clinică țintită a fost raportată în unele studii în hipertensiunea arterială, fibrilația atrială, insuficiența cardiacă și alte boli CV cu component fenotipic puternic. Este cunoscută asocierea nivelurilor înalte de HDL-colesterol cu micșorarea riscului CV. Însă tentativele de modulare genetică a creșterii HDL-colesterolului nu au adus modificări importante asupra riscului CV, pentru că în lanțul causal participă și alte verigi, cum ar fi nivelul crescut de proteina-C-reactivă, care a compromis eforturile și a neutralizat beneficiile HDL-colesterolului crescut. Astfel de rezultate sunt fundamentale, deoarece explică cazurile când unele terapii care modulează efectiv concentrațiile de HDL-colesterol, în pofida așteptărilor, nu conduc la diminuarea riscului de infarct miocardic acut [48].

Dimpotrivă, sunt impresionante rezultatele clinice obținute prin inhibarea Proprotein-convertazei subtilisin/kexinei tip 9 (PCSK-9), enzimă cu rol în încetinirea metabolismului LDL și dezvoltarea hiperLDLcolesterolemiei. Cu preparate inhibitoare de PCSK-9, pe lângă scăderea elocventă a concentrațiilor plasmatiche de LDL-colesterol se reușește diminuarea clinic confirmată a riscului pentru evenimente CV, fapt ce prezintă dovezi de cauzalitate și oferă perspective mari noilor abordări terapeutice [49].

Așadar, genomul care este moștenit de un individ determină doar o parte din profilul său de riscuri pentru bolile multifactoriale. Aceste aspecte "supra"genetice

reprezintă domeniul de competență al epigeneticii. *Epigenetica* studiază legitățile modificărilor ereditare ale genomului care nu implică schimbările în secvența de ADN. Deci modificările epigenetice nu ating structura primară a ADN-ului, ci interesează doar schimbări în activitatea și expresia genelor, variații fenotipice transmise ereditar sau cele determinate de factori de mediu. Conceptul epigenetic în cadrul MP este unul promițător datorită caracterului reversibil al mutațiilor epigenetice, spre deosebire de mutațiile genetice, ceea ce acordă posibilități pentru reprogramarea fenotipului cardiovascular personalizat [50]. Mecanismele epigenetice sunt divizate în 3 grupuri: (1) modificări chimice – metilarea ADN-ului; (2) modificări post-tranșlaționale de *histone* (proteine nucleare cu funcții de aranjare a ADN în nucleul celular și de reglare epigenetică a proceselor de transcripție, replicare, reparație); (3) reglarea expresiei genelor prin ARN-noncodificatorii (microARN, IncARN etc.) [51]. Spre exemplu, câteva studii mari au arătat o scădere globală importantă de metilare ADN la pacienții cu HTA esențială. În plus, la pacienții hipertensivi este dereglată expresia genei microARN-non-codificatoare de tip miR-9 și miR-126, în comparație cu persoanele sănătoase. De asemenea, aceste gene reglatorii sunt asociate și cu prognosticul de afectare organică în HTA. Ele pot servi drept biomarkeri epigenetici și ținte terapeutice la pacienții cu HTA esențială [52].

Este demonstrat că o serie de factori de mediu contribuie în mod semnificativ, pe parcursul întregii vieți, la realizarea mecanismelor epigenetice individuale. Drept factori incriminați sunt considerați atât condițiile de dezvoltare intrauterină, factorii poluanți, zgomotul, fumatul, alimentația nesănătoasă, infecțiile etc., cât și circumstanțele socioculturale și economice. Factorii de mediu pot deregla homeostaza cardiovasculară, influențând disfuncția endotelială, modificări vasculare de vârstă, starea cardiomiocitelor, nivelul de risc CV, inclusiv dislipidemia, hipertensiunea, obezitatea și diabetul [53, 54].

Scopul definitoriu al MP este de a evidenția caracteristicile genetice ale individului, stilul lui de viață și factorii de mediu – pentru a identifica cauzele și riscurile de boală și pentru a adapta într-un mod individualizat strategiile specifice terapeutice și de prevenție. Din acest punct de vedere, informația de nivel epigenomic, cuprinsă în *hărțile epigenetice individuale*, elaborate pe bază de biomarkeri epigenetici identificați la pacient, va putea contribui la creșterea preciziei evaluării riscurilor comparativ cu metodele tradiționale de calculare. Suplimentar, aceste hărți vor direcționa reprogramarea farmacologică – elaborarea și utilizarea medicamentelor, care vor restabili expresia genelor corespunzătoare

în celulele endoteliale, cardiomiocite, celulele peretelui vasculare etc. [55]. Totuși biomarkerii epigenetici nu trebuie considerați ca indicatori autonomi, ci necesită a fi interpretați în concordanță cu profilul genetic individual. Prin urmare, viitoarele abordări personalizate vor determina o integrare deplină a hărților genetice și a celor epigenetice, pentru a constitui o viziune completă, multidimensională a genomului unui individ.

Biomarkerii. După cum a fost menționat puțin mai sus, un loc aparte în strategiile de dezvoltare ale MP le revine markerilor genetici, inclusiv epigenetici și markerilor fenotipici. *Biomarkerii fenotipici* joacă un rol crucial în diagnosticarea bolilor CV multifactoriale, precizarea riscurilor, selectarea terapiei, monitorizarea tratamentului, diagnosticarea manifestărilor subclinice ale bolilor. Printre multitudinea de biomarkeri plasmatici, tisulari, celulari sau sistemici utilizați actualmente, putem pune în evidență câțiva biomarkeri CV, care, cu siguranță, vor determina viitoarele progrese în MP în cardiologie: *troponinele înalt senzitive, peptidele natriuretice (BNP, NT-proBNP și MR-proANP), proteina C-reactivă, LDL-colesterolul*. Informativitatea și acuratețea troponinelor cardiace înalt senzitive T (hs-cTnT) și I (hs-cTnI) este net superioară, comparativ cu troponinele cTnT și cTnI, pentru diagnosticarea și excluderea infarctului miocardic acut, observarea evoluției în dinamică, precizarea preintervențională a prezenței leziunilor coronariene semnificative, aprecierea necesității de revascularizare, antiagregare și anticoagulare. De asemenea, troponinele-hs demonstrează o precizie înaltă de estimare la pacienții cu NSTEMI-SCA a prognosticului pe termen scurt și lung (pentru evenimente CV majore, resuscitări pentru IMA sau IC, mortalitate). Totuși în calitate de marker al prognosticului de durată în SCA fără elevarea segmentului ST, peptida natriuretice NT-proBNP este menționată a fi superioară troponinelor-hs. Peptidele natriuretice tip-B (BNP), amino-terminale pro-B (NT-proBN) și mediu-regionale pro-atriale (MR-proANP) vor deține rol important în diagnosticarea insuficienței cardiace, monitorizarea și evaluarea tratamentului. Proteina C reactivă (PCR) este un marker inflamator nespecific, care demonstrează o asociere puternică cu riscul CV, incidența IM și decesul CV la pacienții aparent sănătoși sau cu risc CV moderat. Aprecierea combinată a acestor biomarkeri pentru stratificarea riscului sporește precizia prognosticului și, totodată, permite de a individualiza strategiile de tratament preventiv [56, 57].

Testarea genetică cuprinde metodele investigaționale de laborator a materialului genetic, în scopul identificării statutului genetic al individului. Există câteva aspecte pur practice notorii: nu putem efectua un singur test general, valabil pentru orice afecțiune genetică; un

test genetic furnizează informații doar privind patologia pentru care a fost efectuat. Acest fapt determină imperativul unei abordări raționale și justificate, cu indicații conform suspiciunilor evidențiate. O importanță majoră această metodă o comportă în diagnosticarea și predicția bolilor genetice – cromozomiale și monogenice (teste genetice diagnostice, teste predictive, teste pentru purtători), și în testarea sensibilității individuale la anumite terapii (teste farmacogenomice). Utilizarea practică a testării genetice în bolile complexe multifactoriale, cum sunt majoritatea bolilor CV, diabetul zaharat, ateroscleroza etc., este diminuată datorită unei relevanțe predictorii minore, deoarece probabilitatea dezvoltării acestor boli este rezultatul interacțiunii dintre modificările mai multor factori concomitent – genetici și epigenetici, în combinație cu factorii de mediu și a stilului de viață. Totuși efectuarea testării genetice în aceste cazuri poate furniza informații importante despre *predispoziția genetică* de a dezvolta boala și permite intervenirea activă prin măsuri de prevenție, modificarea stilului de viață, monitorizarea medicală periodică, pentru a evita sau a minimiza consecințele acestei predispoziții pe viitor.

Testarea predispoziției genetice pentru boli CV cuprinde mai multe teste de screening adresate persoanelor sănătoase interesate de probabilitatea individuală de a dezvolta patologii CV și metabolice. Testarea poate include: analiza polimorfismelor genetice asociate cu HTA (de ex. mutațiile genei codificatoare de angiotensinogen), ateroscleroza, obezitatea, dezordinile genetice cu dereglarea metabolismului lipidic (gena APOB) și a homocisteinei, stresul oxidativ, inflamația; mutațiile genice asociate riscului trombotic sporit (Factor V Leiden, Protrombina G20210A, Factor V Cambridge, Factor V Hong Kong, Factor V Liverpool etc.). Testul de predispoziție poate fi efectuat la orice vârstă, rezultatele obținute prin analiză genetică rămânând veridice pentru întreaga viață.

Prin urmare, referindu-ne la medicina de precizie, putem concluziona că în următorii ani studiile de asociere genomică GWAS pentru investigarea componentei genetice în bolile CV comune, studiile în domeniul biomarkerilor CV genetici, epigenetici, fenotipici și a factorilor de risc CV, alături de tehnologiile de secvențiere a întregului exom WES sau a întregului genom WGS și celulele stem pluripotente, vor reprezenta instrumente cu potențial major în descoperirea de noi factori cauzali și mecanisme de realizare a bolilor și, cu siguranță, vor ocupa poziții de vârf printre direcțiile predominante de dezvoltare ale MP în cardiologie [58, 59].

Elaborarea medicamentelor inovatoare în cardiologie. Actualmente, comparativ cu deceniile trecute,

se înregistrează o scădere a descoperirii, elaborării și aprobării medicamentelor cardiovasculare, deși cheltuielile pentru invențiile și dezvoltările medicamentoase au crescut [60]. Această tendință este dictată de imperativul stringent de a atinge țintele terapeutice cu o precizie maximal posibilă, pe de o parte, și de a minimiza efectele adverse aproape până la excludere, pe de alta. Pentru a servi acestui scop major, noile *biotehnologii inovatoare* în domeniul cercetării și elaborării medicamentelor sunt puse la dispoziția *Farmacogeneticii*, care se ocupă de studierea și testarea clinică a variațiilor genetice a unei sau cel mult a câtorva gene ce cauzează diferențele de răspuns la remediile medicamentoase și *Farmacogenomicii*, care ia în considerație întreg genomul în studierea aplicării tehnologiilor genomice pentru descoperirea noilor medicamente.

Medicamentele inovatoare în cardiologia de astăzi sunt create în noul domeniu al biopreparatelor bazate pe *Tehnologia antisens (Antisense technology)*. *Terapia antisens* reprezintă o formă de tratament al dezordinilor genetice sau infecțiilor. Atunci când este cunoscută secvența genetică a unei gene ca fiind cauzantă de boală, este posibilă sinteza catenei respective de acid nucleic (ADN, ARN sau achivalent chimic), care se leagă de ARN-ul mesager produs de această genă (oligonucleotida sintetizată fiind exact complementară, adică antisens secvenței nucleotidelor din ARNm) și îl dezactivează. Terapia cu oligonucleotide antisens este un domeniu de perspectivă în bolile cardiace, metabolice și bolile musculare.

Primul medicament inovator elaborat în baza tehnologiilor antisens, utilizat în cardiologie pentru tratamentul hipercolesterolemiei familiale homozigote este *Mipomersen* (Kynamro), care se leagă de ARNm codificator pentru apolipoproteina B-100 – principalul component al LDL și VLDL. *Volanesorsen* (ISIS-A-POCIII Rx), oligonucleotida terapeutică antisens pentru apolipoproteina C3, se află în studiu clinic faza III pentru tratamentul hipertrigliceridemie și sindromului chilomicronemiei familiale. Aceste preparate determină efectul de scădere a sintezei de proteine, dar există și medicamente antisens utilizate pentru a crește sinteza de proteine compromise de exonii mutanți. Astfel, *Golodirsen* (SRP-4053) și *Eteplirsen* (Exondys 51) sunt testate pentru corecția mutației și creșterea producerii de distrofină în Distrofia musculară Duchenne, eventual cu posibilități de restabilire și a unor funcții cardiace. Aceste tehnologii, pe viitor, ar putea fi aplicate pentru a depăși defectele genetice în hipertensiunea arterială, bolile cardiace, defectele musculare și metabolice [61].

O direcție inovatoare este și *Terapia țintită moleculară (Targeted therapy)*, varianta a Medicinii

moleculare, cu ajutorul căreia se realizează inhibarea proliferării celulare prin interferare țintită cu molecule specifice implicate în divizarea rapidă celulară. Unul dintre tipurile ei este elaborarea de anticorpi monoclonali contra diverselor sectoare metabolice și transportului de substanțe. Ca exemplu servesc *Evolocumab* și *Alirocumab*, care sunt anticorpi monoclonali inhibitori ai proprotein convertazei subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) – protează degradantă de receptori hepatici pentru LDL. Un alt tip se bazează pe tratamentele cu moleculele mici de inhibitori ai serin/threonin kinazei, cum sunt *Serolimus*, *Everolimus*, *Zotarolimus*, impregnate în stenturile medicamentoase utilizate pe larg în cardiologia intervențională.

Furnizarea țintită a medicamentului (Targeted drug delivery) spre țesuturile afectate sau furnizarea inteligentă a medicamentului este menționată printre tehnicile terapeutice de viitor, care va permite micșorarea dozei necesare de preparat, reducerea toxicității și reacțiilor adverse, creșterea solubilității și stabilității medicamentelor. În primul rând, se discută posibilitățile de furnizare țintită a preparatelor în țesutul miocardic și cerebral, în cazul ischemiei acestora, dar și furnizarea țintită spre anumite celulele, cum sunt spre exemplu celulele responsabile de apariția aritmiilor cardiace, furnizarea țintită de insulină în diabetul zaharat. Pacienții cu ateroscleroză, hipertensiune arterială, disfuncție microvasculară, de asemenea vor beneficia de tratamente efective în baza acestor tehnologii [62]. Sistemele specifice de livrare a medicamentelor spre țesuturi sunt multiple și, actualmente, continuă să fie activ elaborate și cercetate. Pentru utilizare în cardiologie comportă importanță următoarele sisteme de furnizare – liposomi, dendrimeri și micle, particule biodegradabile, nanoparticule, peptide, conjugate polimerice de medicamente etc. Furnizarea țintită cu *sisteme de particule mici* (liposomi, nanoparticule, nanocapsule, nanotuburi, miclele sau conjugate polimerice) sunt folosite, spre exemplu, pentru Temisartan, Valsartan, Irbesartan, Atorvastatin, Ezetimib, Pitavastatin, Pioglitazon, Metoprolol, Adenozina, molecule mici de ARN interferent ș. a. Ca sistem de furnizare țintită a preparatelor pentru țesutul cardiac pot fi utilizate și *particulele biodegradabile*, cu afinitate demonstrată pentru endoteliul inflammat, care pot transporta liganzi spre selectina endotelială (E-selectin) și molecula de adghezie intercelulară (ICAM-1) [63,64].

Succese impresionante în elaborarea noilor medicamente sunt atinse în cadrul unor tehnologii moderne, la care se referă *terapia medicamentoasă bazată pe genotip*, care ține seama de polimorfismul acelor gene ce codifică enzimele metabolizante, transportorii și țintele

pentru remediile medicamentoase și cauzează diferențele de răspuns la preparate și *terapia genică*, care folosește tehnologiile de inginerie genetică, în scopul tratării bolilor, aducând corecții în aparatul genetic al celulelor somatice interesate [65]. Amintim că mai detaliat despre ele s-a discutat în cadrul aspectelor medicinei personalizate.

Medicina regenerativă în cardiologie.

Medicina regenerativă (MR) este un domeniu revoluționar și deosebit de potent în aspectul viitoarelor perspective în cardiologie. Este bazată pe conceptul de înlocuire cu celule viabile și funcționale a celulelor distruse sau afectate prin boli congenitale sau dobândite, prin modificări de vârstă, factori traumatizanți, defecte ereditare etc., însoțită de restabilirea structurii și funcției țesuturilor și organelor respective. Deși, a fost demonstrat fenomenul de generare postnatală a noilor cardiomiocite în cordul uman adult, totuși, capacitatea regenerativă a miocardului este extrem de limitată și descrește gradual odată cu vârsta. Astfel, la vârsta de 25 ani, rata de regenerare cuprinde 1% din cardiomiocite per an, iar la 75 ani – 0,45%/an, fiind absolut incomparabilă cu pierderile de celule miocardice prin procesul de îmbătrânire, suprasolicitare sau procese patologice [66]. Strategiile utilizate de MR sunt:

- terapia celulară cu celulele *stem*;
- ingineria tisulară;
- 3D modelarea structurilor anatomice sau organelor integrale.

Terapia celulară cu celule stem este una dintre direcțiile de bază de dezvoltare a cardiologiei regenerative. Conceptul fundamental este înlocuirea celulelor afectate, fie prin implantarea celulelor create exogen, fie prin stimularea celulară endogenă. *Celulele stem (CS)*, datorită potențialului lor sporit de diviziune celulară continuă și capacității de diferențiere în celule specializate (cardiomiocite, celule endoteliale, celule musculare netede vasculare etc.) sunt elementul principal în terapia celulară regenerativă. Există o varietate de CS de diversă origine:

- (a) mioblaști scheletali din țesutul muscular scheletal;
- (b) CS derivate din țesutul adipos;
- (c) celule mononucleare, CS mezenchimale și celule progenitoare endoteliale – din măduva osoasă;
- (d) celule progenitoare cardiace și CS derivate din cardiosferă – din cord;
- (e) CS embrionare – din blastocist;
- (f) CS pluripotente induse (iPSC) – din piele [67].

Terapia celulară cu surse exogene. În domeniul cardiologic dovezi semnificative de eficacitate clinică a

terapii celulare exogene au adus studiile clinice, care au utilizat CS obținute din țesuturi cardiace (d) [68, 69]. Însă cele mai promițătoare surse de cardiomiocite capabile de integrare în țesutul miocardic nativ sunt menționate a fi CS pluripotente (e, f), apte de a se diferenția în orice gen de linie celulară.

CS embrionare se pot diferenția ex vivo în celule progenitoare cardiace și în cardiomiocite mature. Limitările clinice pentru utilizarea lor în terapia cardiacă fiind: riscurile de formare a teratomului în celulele implantate, incertitudinea de implicare funcțională și electromecanică efectivă în cadrul miocardului nativ, dar și aspectele etice legate de obținerea CS embrionare. iPSC sunt obținute prin reprogramare, introducându-se factori specifici de transcripție în fibroblaștii pielii.

iPSC din celulele pielii au fost cu succes diferențiate în cardiomiocite apte de activitate electromecanică și contractilă, în celule musculare netede vasculare și endoteliocite. Ele pot fi generate nelimitat și nu comportă restricții de ordin etic. Concomitent, se efectuează cercetări în domeniul optimizării procesului de obținere a iPSC pentru a îmbunătăți eficiența reprogramării și a diminua tumorogeneza în urma transplantării de iPSC. Modalitățile exogene de aport celular pot fi realizate pe căile de administrare intracoronariană, epicardică, intramiocardică și intravenoasă [70, 71, 72].

Terapia celulară endogenă. La astfel de tehnici de regenerare cardiacă se referă utilizarea CS endogene, reprogramarea directă a fibroblaștilor cardiaci și activarea proliferării cardiomiocitelor native. Acestea oferă promisiuni importante în tratarea bolilor CV și în evitarea dezavantajelor inerente implantării de celule exogene. Fibroblaștii cardiaci endogeni, la fel ca și fibroblaștii cutanați, pot fi supuși conversiei cu ajutorul factorilor de transcripție, în scop de reprogramare directă în cardiomiocite (*in vitro* și *in vivo*). Pentru transportarea factorilor de transcripție spre fibroblaști pot fi utilizate sistemele virale de furnizare genică sau cocktailuri de molecule mici ARN [73].

În ceea ce privește posibilitățile de stimulare a regenerării cardiomiocitare native, cercetările în domeniu se bazează pe ultimele dovezi despre existența diviziunii celulare în cardiomiocitele cordului matur. Amintim că până la obținerea acestor dovezi, cardiomiocitul era considerat drept celulă cu diferențiere post-mitotică finalizată, incapabilă de a reintra în ciclul celular. Diferite studii investighează procesul de activare a proliferării endogene a cardiomiocitelor mature cu ajutorul: factorilor de creștere (Periostin, Neuregulin, Factor de creștere a fibroblaștilor-1 FGF-1, Factor de creștere tip insulinic-1 IGF-1); factorilor de transcripție (Meis1); genelor implicate în ciclul celular (Cyclin

A2); moleculelor microARN. Dezvoltarea noilor terapii bazate pe furnizarea spre celulele-țintă a moleculelor capabile să declanșeze proliferarea celulară endogenă va oferi avantaje autentice în MR în cadrul bolilor CV și în fenomenul fiziologic de îmbătrânire [74, 75, 76].

Alte substanțe utilizate în ingineria tisulară, în scopul simulării mediului extracelular sunt: moleculele matricei extracelulare – collagen, elastin, fibrină, fibronectin, fibrinogen, laminin, acid hialuronic etc.; matricea extracelulară decelularizată; biopolimerii – chitosan, chitină, alginat; substanțe sintetice – transportori de substanțe, nanofibre peptidice auto-asamblabile pentru asigurarea poziționării celulare tridimensionale, diferențierii celulare etc. [78, 79, 80].

3D modelarea și bioimprimarea structurilor anatomiche, organelor integrale sau dispozitivelor implantabile constituie o direcție inovatorie, care va fi solicitată în cadrul proceselor decizionale preoperatorii, în scopuri educaționale, pentru substituție structurală și funcțională a organului ireversibil deteriorat. În domeniul cardiologic, această tehnologie este oportună în crearea vaselor sangvine, valvelor cardiace sau altor structuri cardiace utilizate în chirurgia cardiacă, cordului integru, dispozitivelor implantabile individualizate. În funcție de scop și în baza principiului biocompatibilității, pentru imprimarea modelului tridimensional vor fi folosite materiale sintetice, biotissulare sau hibride; biorezorabile sau permanente [81].

Beneficiile utilizării aditivelor fabricate în cardiologie. Patologiile CV structurale vor constitui aplicații clinice principale ale 3D-bioimprimantelor – patologia aortei, defect septal atrial, patologii valvulare cardiace, patologii obstructive de venă pulmonară, transplant cardiac etc. Structurile cardiace sau vasculare normale sau patologice, inclusiv din bolile rare, imprimate din materiale artificiale, pot servi ca modele anatomice educaționale pentru studenții și specialiștii din medicină. Modelele individualizate, reconstruite și imprimate în conformitate cu datele investigațiilor imagistice de înaltă exactitate – tomografie computerizată, imagistică prin rezonanță magnetică, 3D-ecografie – vor optimiza și vor crea noi posibilități în planificarea și simularea procedurală pentru intervenționiști și chirurghi.

Actualmente, sunt discutate și viitoarele progrese în bioimprimare, care vizează tehnologiile *imprimării 4D* în cardiologie. Prin această tehnologie va putea fi generat 3D modelul cardiac sau vascular din materiale inteligente, apte de a-și schimba forma, dimensiunile și funcționalitatea pe parcursul timpului, posedând o flexibilitate înaltă și fiind exact setate particularităților anatomo-fiziologice și genetice ale pacientului. Astfel de modele vor crește simultan creșterii pacientului [82, 83].

În concluzie, evidențiem că tehnologiile inovatoare ale MR în domeniul terapiei cu celule stem, ingineriei tisulare și 3D bioimprimării se dezvoltă cu pași mari, comportă perspective extraordinare pentru știința cardiologică și, cu certitudine, favorizează extinderea frontierelor medicinei moderne.

Concluzii

Bolile CV rămân a fi, în continuare, cauza principală de morbiditate și mortalitate în lume. Anume în acest context, dezvoltarea preconizată în domeniul cardiologiei pe parcursul următorilor ani reprezintă un imperativ absolut indispensabil pentru realizarea viitoarelor succese ale științei medicale la nivel global. Folosirea strategiilor personalizate discutate mai sus, sprijinite de progresele în imagistica medicală, de abordările avansate moleculare și genetice în cardiologie, vor contribui la o focusare crescândă asupra aspectelor de prevenire și de diagnosticare precoce a patologiilor CV. Totalitatea realizărilor inovatoare din următorii ani ar trebui să servească unui scop final de a obține o bază de cunoștințe și dovezi verosimile pentru o stratificare de nivel nou a riscului CV și o prevenție CV bine argumentată și evident mai reușită. Simultan, sunt depuse eforturi în vederea optimizării și personalizării tratamentului în cardiologie. Oricum, utilizarea tehnologiilor avansate în sensul evitării manifestărilor clinice ale bolilor CV, deci a păstrării stării de sănătate și a calității vieții, cu certitudine, va acorda posibilități mult mai raționale și mai promițătoare decât tratarea bolii CV deja stabilite clinic

Bibliografie

1. Yano Y., O'Donnell C.J., Kuller L., et al. *Association of Coronary Artery Calcium Score vs Age With Cardiovascular Risk in Older Adults: An Analysis of Pooled Population-Based Studies*. JAMA Cardiol. 2017, 2(9), p. 986-994. doi: 10.1001/jamacardio.2017.2498.
2. Cho I., Hartaigh B., Gransar H., Budoff M.J., Shaw L.J., et al. *Prognostic implications of coronary artery calcium in the absence of coronary artery luminal narrowing*. Atherosclerosis. 2017, 262, p. 185-190. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.006.
3. Han D., Hartaigh B.Ó., Gransar H., Budoff M.J., Shaw L.J., et al. *Incremental prognostic value of coronary computed tomography angiography over coronary calcium scoring for major adverse cardiac events in elderly asymptomatic individuals*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018, 19(6), p. 675-683. doi: 10.1093/ehjci/jex150.
4. Cho I., Chang H.J., Hartaigh B., Budoff M.J., Shaw L.J. *Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium: results from the Coronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) study*. Eur Heart J. 2015, 36(8), p. 501-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehu358.
5. Matthew J. Budoff, Thomas Mayrhofer, Maros Ferencik, et al. *Prognostic Value of Coronary Artery Calcium in the PROMISE Study (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain)*. Circulation. 2017, 136(21).
6. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, et al. 2018 *AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary*. Journal of the American College of Cardiology . 2018. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.002>.
7. Hecht H., Blaha M.J., Berman D.S., Nasir K., Budoff M., et al. *Clinical indications for coronary artery calcium scoring in asymptomatic patients: Expert consensus statement from the Society of Cardiovascular Computed Tomography*. J Cardiovasc Comput Tomogr. 2017, 11(2), p. 157-168. doi: 10.1016/j.jcct.2017.02.010. Epub 2017 Feb 24.
8. Varga-Szemes A., Meinel F.G., De Cecco C.N., Fuller S.R., et al. *CT Myocardial Perfusion Imaging*. American Journal of Roentgenology. 2015, 204, p. 487-497.
9. Rochitte C.E., George R.T., Chen M.Y., et al. *Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study*. Eur Heart J. 2014, 35(17), p. 1120-1130.
10. Carrascosa P., Capunay C. *Myocardial CT perfusion imaging for ischemia detection*. Cardiovasc Diagn Ther. 2017, 7(2), p. 112-128.
11. Maroules C., Cury R.C. *CT perfusion and FFRCT are ready for clinical use*. American College of Cardiology. 2017. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2017/02/06/11/11/ct-perfusion-and-ffrct-are-ready-for-clinical-use>.
12. Packard R.R., Karlsberg R.P. *Integrating FFRCT into routine clinical practice*. J Am Coll Cardiol. 2016, 68, p. 446-449.
13. Cavalcante R., Onuma Y., Sotomi Y., et al. *Non-invasive Heart Team assessment of multivessel coronary disease with coronary computed tomography angiography based on SYNTAX score II treatment recommendations: design and rationale of the randomised SYNTAX III Revolution trial*. EuroIntervention. 2017, 12(16), p. 2001-2008. doi: 10.4244/EIJ-D-16-00612.
14. Curzen N.P., Nolan J., Zaman A.G., et al. *Does the Routine Availability of CT-Derived FFR Influence Management of Patients With Stable Chest Pain Compared to CT Angiography Alone?: The FFR_{CT} RIPCORDER Study*. JACC Cardiovasc Imaging. 2016, 9(10), p. 1188-1194. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.12.026.
15. Douglas P.S., De Bruyne B., Pontone G., et al. *1-year outcomes of FFRCT-guided care in patients with*

suspected coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016, 68, p. 435-445.

16. Collet C., Onuma Y., Andreini D., et al. *Coronary computed tomography angiography for heart team decision-making in multivessel coronary artery disease*. *European Heart Journal*. 2018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy581>

17. Greenwood J.P., Maredia N., Younger J.F., et al. *Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial*. *Lancet*. 2012, 379(9814), p. 453-460.

18. Wech T., Pickl W., Tran-Gia J., et al. *Whole-heart cine MRI in a single breath-hold—a compressed sensing accelerated 3D acquisition technique for assessment of cardiac function*. *Rofo*. 2014, 186(1), p. 37-41.

19. Lohrke J., Frenzel T., Endrikat J., Alves F.C., et al. *25 Years of Contrast-Enhanced MRI: Developments, Current Challenges and Future Perspectives*. *Adv Ther*. 2016, 33(1), p. 1-28.

20. Torigian D.A., Zaidi H., Kwee T.C., et al. *PET/MR imaging: technical aspects and potential clinical applications*. *Radiology*. 2013, 267(1), p. 26-44.

21. Hesse B., Lindhardt T.B., Acampa W., et al. *EANM/ESC guidelines for radionuclide imaging of cardiac function*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008, 35(4), p. 851-85. doi: 10.1007/s00259-007-0694-9.

22. Hung G.U., Wang Y.F., Su H.Y., Hsieh T.C., et al. *New Trends in Radionuclide Myocardial Perfusion Imaging*. *Acta Cardiol Sin*. 2016, 32(2), p. 156-166.

23. Jain D., Lele V.R., He Z.X., Aronow V.S. *Direct Myocardial Ischemia Imaging: a New Cardiovascular Nuclear Imaging Paradigm*. *Clinical Cardiology*. 2014, 38(2). doi: 10.1002/clc.22346

24. Harikrishnan P., Jain D., Gerard P.S. *(18)F-FDG for imaging microvascular injury*. *Journal of Nuclear Cardiology*. 2017, 25(16).

25. Sadeghi M.M., Schwartz R.G., Beanlands R., Travin N., et al. *Cardiovascular Nuclear Imaging: Balancing Proven Clinical Value and Potential Radiation Risk*. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011, 52(7), p. 1162-1164.

26. Vukicevic M., Mosadegh B., Min J.K., Little S.H. *Cardiac 3D Printing and Its Future Directions*. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017, 10(2), p. 171-184. doi: [10.1016/j.jcmg.2016.12.001]

27. Anwar S., Singh G.K., Miller J., Sharma M., et al. *3D Printing is a Transformative Technology in Congenital Heart Disease*. *JACC: Basic to Translational Science*. 2018, 3(2). doi:10.1016/j.jacbts.2017.10.003

28. Vogenberg F.R., Barash C.I., Pursel M. *Personalized Medicine*. *Pharmacy and Therapeutics*. 2010, 35(10), p. 560-562, 565-567, 576.

29. Ginsburg G.S., Phillips K.A. *Precision Medicine: From Science to Value*. *Health Aff (Millwood)*. 2018, 37(5), p. 694-701. doi: 10.1377/hlthaff.2017.1624.

30. Kathiresan S., Srivastava D. *Genetics of Human Cardiovascular Disease*. *Cell*. 2012, 148(6), p. 1242-1257. doi:10.1016/j.cell.2012.03.001.

31. Charron Ph. *Clinical genetics in cardiology*. *Heart*. 2006, 92(8), p. 1172-1176. doi: 10.1136/hrt.2005.071308.

32. Tabish A.M., Azzimato V., Alexiadis A., Buyandelger B., et al. *Genetic epidemiology of titin-truncating variants in the etiology of dilated cardiomyopathy*. *Biophys Rev*. 2017, 9(3), p. 207-223. doi: 10.1007/s12551-017-0265-7.

33. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2012: Press release. *NobelPrize.org*. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2012/press-release/>

34. Huang N.F., Serpooshan V., Morris V.B., Sayed N., et al. *Big bottlenecks in cardiovascular tissue engineering*. *Commun Biol*. 2018, 1, p. 199. doi: 10.1038/s42003-018-0202-8.

35. Moretti A., Bellin M., Welling A., et al. *Patient specific induced pluripotent stem-cell models for long-QT syndrome*. *N Engl J Med*. 2010, 363, p. 1397-1409.

36. Scuderi G.J., Butcher J. *Naturally Engineered Maturation of Cardiomyocytes*. *Front Cell Dev Biol*. 2017, 5, p. 50. doi: 10.3389/fcell.2017.00050.

37. Chiu L.L., Iyer R.K., Reis L.A., et al. *Cardiac tissue engineering: current state and perspectives*. *Front Biosci*. 2012, 17, p. 1533-1550.

38. Kaufman A.L., Spitz J., Jacobs M., et al. *Evidence for clinical implementation of pharmacogenomics in cardiac drugs*. *Mayo Clin Proc*. 2015, 90(6), p. 716-729.

39. Harrington R.A., Mega J.L., Ohman E.M., et al. *Genotype-Guided Drug Therapy in Cardiology: AHA 2013 Scientific Sessions*. *Medscape*. 2014.

40. Lynch T., Price A. *The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects*. *Am Fam Physician*. 2007, 76(3), p. 391-6.

41. van der Werf C., Kannankeril P.J., Sacher F., Krahn A.D., et al. *Flecainide therapy reduces exercise-induced ventricular arrhythmias in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*. *J Am Coll Cardiol*. 2011, 57(22), p. 2244-54. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.026.

42. Mazzanti A., Maragna R., Faragli A., Monteforte N., et al. *Gene-Specific Therapy With Mexiletine Reduces Arrhythmic Events in Patients With Long QT Syndrome Type 3*. *J Am Coll Cardiol*. 2016, 67(9), p. 1053-8. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.033.

43. Pereira N.L., Weinshilboum R.M. *The impact of pharmacogenomics on the management of cardiac disease*. *Clin Pharmacol Ther*. 2011, 90(4), p. 493-495.

44. Jessup M., Greenberg B., Mancini D. et al. *Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease (CUPID): a phase 2 trial of intracoronary gene therapy of sarcoplasmic retic-*

- ulum Ca²⁺-ATPase in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2011, 124, p. 304–313.
45. Chamberlain K., Riyad J.M., Weber T. *Cardiac gene therapy with adeno-associated virus-based vectors*. *Curr Opin Cardiol*. 2017. doi: 10.1097/HCO.0000000000000386. [Epub ahead of print]
46. Ylä-Herttuala S., Baker A.H. *Cardiovascular Gene Therapy: Past, Present, and Future*. *Mol Ther*. 2017, 25(5), p. 1095–1106.
47. Pilbrow A.P., Folkersen L., Pearson J.F., Brown C.M., et al. *Chromosome 9p21.3 Coronary Heart Disease Risk Allele Is Associated with Altered Gene Expression in Normal Heart and Vascular Tissues*. *PLoS ONE*. 2012, 7(6), p. 39574.
48. Bilhorn K.R., Luo Y., Lee B.T., Wong N.D. *High-density lipoprotein cholesterol, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiovascular disease in United States adults*. *Am J Cardiol*. 2012, 110(10), p. 1464–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.06.056.
49. Chaudhary R., Garg J., Shah N., Sumner A. *PCSK9 inhibitors: A new era of lipid lowering therapy*. *World J Cardiol*. 2017, 9(2), p. 76–91.
50. Costantino S., Libby P., Kishore R., Tardif J.C., et al. *Epigenetics and precision medicine in cardiovascular patients: from basic concepts to the clinical arena*. *European Heart Journal*. 2018, 39, p. 4150–4158.
51. Handy D.E., Castro R., Loscalzo J. *Epigenetic modifications: basic mechanisms and role in cardiovascular disease*. *Circulation*. 2011, 123, p. 2145–2156.
52. Kontaraki J.E., Marketou M.E., Zacharis E.A., et al. *MicroRNA-9 and microRNA-126 expression levels in patients with essential hypertension: potential markers of target-organ damage*. *J Am Soc Hypertens*. 2014, 8, p. 368–375.
53. Baccarelli A., Ghosh S. *Environmental exposures, epigenetics and cardiovascular disease*. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012, 15, p. 323–329.
54. Paneni F., Diaz Canestro C., Libby P., Luscher T.F., Camici G.G. *The aging cardiovascular system: understanding it at the cellular and clinical levels*. *J Am Coll Cardiol*. 2017, 69, p. 1952–1967.
55. Hodson R. *Precision medicine*. *Nature*. 2016, 537, p. 49.
56. Vigen R., Kutscher P., Fernandez F., Yu A., et al. *Evaluation of a Novel Rule-Out Myocardial Infarction Protocol Incorporating High-Sensitivity Troponin T in a US Hospital*. *Circulation*. 2018, 138(18), p. 2061–2063.
57. Kvisvik B., Mørkrid L., Røsjø H., Cvancarova M., et al. *High-Sensitivity Troponin T vs I in Acute Coronary Syndrome: Prediction of Significant Coronary Lesions and Long-term Prognosis*. *Clinical Chemistry*. 2017, 63(2), p. 552–562. doi:10.1373/clinchem.2016.261107
58. Panagiotou O.A., Willer C.J., Hirschhorn J.N., Ioannidis J.P.A. *The Power of Meta-Analysis in Genome Wide Association Studies*. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013, 14, p. 441–465.
59. Seidelmann S.B., Smith E., Subrahmanyam L., Dykas D., et al. *Application of Whole Exome Sequencing in the Clinical Diagnosis and Management of Inherited Cardiovascular Diseases in Adults*. *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2017, 10(1), p. 001573.
60. Ribas J., Sadeghi H., Manbachi A., Leijten J., et al. *Cardiovascular Organ-on-a-Chip Platforms for Drug Discovery and Development*. *Appl In Vitro Toxicol*. 2016, 2(2), p. 82–96.
61. Phillips M.I., Costales J., Lee R.J., Oliveira E., Burns A.B. *Antisense Therapy for Cardiovascular Diseases*. *Curr Pharm Des*. 2015, 21(30), p. 4417–4426.
62. Geldenhuys W.J., Khayat M.T., Yun J., Nayeem M.A. *Drug Delivery and Nanoformulations for the Cardiovascular System*. *Res Rev Drug Deliv*. 2017, 1(1), p. 32–40.
63. Luan J., Zhai G. *Targeted Drug Delivery for Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases*. *Curr Drug Targets*. 2016, 17(4), p. 467–474.
64. Liu M., Li M., Wang G., Liu X. *Heart-Targeted Nanoscale Drug Delivery Systems*. *JBN*. 2014, 10, p. 2038–2062.
65. Pereira N.L., Stewart A.K. *Clinical Implementation of Cardiovascular Pharmacogenomics*. *Mayo Clin Proc*. 2015, 90(6), p. 701–704.
66. Bergmann O., Bhardwaj R.D., Bernard S., Zdunek S., et al. *Evidence for cardiomyocyte renewal in humans*. *Science*. 2009, 324(5923), p. 98–102.
67. Chen C.H., Sereti K.I., Wu B.M., Ardehali R. *Translational aspects of cardiac cell therapy*. *J Cell Mol Med*. 2015, 19(8), p. 1757–1772.
68. Ashur C., Frishman W.H. *Cardiosphere-Derived Cells and Ischemic Heart Failure*. *Cardiol Rev*. 2018, 26(1), p. 8–21.
69. Chakravarty T., Makkar R.R., Ascheim D.D., Traverse J.H. et al. *ALLogeneic Heart STem Cells to Achieve Myocardial Regeneration (ALLSTAR) Trial: Rationale and Design*. *Cell Transplant*. 2017, 26(2), p. 205–214.
70. Samanta A., Dawn B. *Meta-analysis of preclinical data reveals efficacy of cardiac stem cell therapy for heart repair*. *Circ. Res*. 2016, 118, p. 1186–1188.
71. Madigan M., Atoui R. *Therapeutic Use of Stem Cells for Myocardial Infarction*. *Bioengineering*. 2018, 5(2), p. 28.
72. Dixit P., Katare R. *Challenges in identifying the best source of stem cells for cardiac regeneration therapy*. *Stem Cell Res. Ther*. 2015, 6, p. 26.
73. Ieda M., Fu J.-D., Delgado-Olguin P., et al. *Direct reprogramming of fibroblasts into functional cardiomyocytes by defined factors*. *Cell*. 2010, 142, p. 375–86.
74. Xie M., Cao N., Ding S. *Small molecules for cell reprogramming and heart repair: progress and perspective*. *ACS Chem Biol*. 2014, 9, p. 34–44.

75. Polizzotti B.D., Ganapathy B., Walsh S., et al. *Neuregulin stimulation of cardiomyocyte regeneration in mice and human myocardium reveals a therapeutic window*. *Sci Transl Med*. 2015, 7, p. 281-245.
76. Shapiro S.D., Ranjan A.K., Kawase Y., et al. *Cyclin A2 induces cardiac regeneration after myocardial infarction through cytokinesis of adult cardiomyocytes*. *Sci Transl Med*. 2014, 6, p. 224-227.
77. Truskey G.A. *Advancing cardiovascular tissue engineering*. *F1000Res*. 2016;5:F1000 Faculty Rev-1045.
78. Paschos N.K., Brown W.E., Eswaramoorthy R., et al. *Advances in tissue engineering through stem cell-based co-culture*. *J Tissue Eng Regen Med*. 2015, 9, p. 488-503.
79. Pascual-Gil S., Garbayo E., Diaz-Herraez P., et al. *Heart regeneration after myocardial infarction using synthetic biomaterials*. *J Controlled Release*. 2015, 203, p. 23–38.
80. Peña B., Laughter M., Jett S., Rowland T.J. *Injectable Hydrogels for Cardiac Tissue Engineering*. *Macromol Biosci*. 2018, 18(6), p. 1800079.
81. Vukicevic M., Mosadegh B., Min J.K., Little S.H. *Cardiac 3D Printing and Its Future Directions*. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017, 10(2), p. 171–184.
82. Farooqi K.M., Mahmood F. *Innovations in Pre-operative Planning: Insights into Another Dimension Using 3D Printing for Cardiac Disease*. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018, 32(4), p. 1937-1945.
83. Haleem A., Javaid M., Saxenab A. *Additive manufacturing applications in cardiology: A review*. *Egypt Heart J*. 2018, 70(4), p. 433–441.