

PATTERN CITOCHINICO DISTINTIVO NEI PAZIENTI CON INFARTO MIOCARDICO ACUTO CON SOPRALIVELLAMENTO DEL TRATTO ST (STEMI) E ALTI LIVELLI CIRCOLANTI DI INTELEUCHINA-6 (IL-6)

Enrico Ammirati¹, Carlo V. Cannistraci², Nicole A. Cristell¹, Viviana Vecchio¹, Anna M. Paganoni³, Laura M. Sangalli³, Alessio Palini¹, Alberto Monello¹, Michela Banfi¹, Monica De Metrio⁴, Giancarlo Marenzi⁴, Dayi Hu⁵, Neal Uren⁶, Timothy Ravasi⁷, Domenico Cianflone¹, Angelo A. Manfredi¹ e Attilio Maseri¹

¹Clinical Cardiovascular Biology Centre, San Raffaele Scientific Institute, Milano
²Dipartimento di Meccanica e CMP Group Microsoft Research, Politecnico di Torino, ³MOX, Dipartimento di Matematica, Politecnico di Milano, ⁴Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Dipartimento di Scienza Cardiovascolari, Università di Milano, ⁵People's Hospital of Beijing, China, ⁶Royal Infirmary of Edinburgh, United Kingdom e ⁷Department of Medicine and Bioengineering, University of California San Diego, La Jolla, USA

INTRODUZIONE: Abbiamo esaminato l'ipotesi che gli alti livelli di IL-6 circolanti osservati in circa un terzo dei pazienti con STEMI riflettano un sottostante stato infiammatorio non conseguente al danno miocardico, e identificano un fenotipo di STEMI con un significativo sbilanciamento citochinico.

METODI: Abbiamo valutato 254 soggetti dello studio multi-etnico First Acute Myocardial Infarction (FAMI) composto da 1099 primi STEMI raccolti entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi e 878 controlli. Per limitare effetti confondenti sono stati esclusi i soggetti >75 anni e/o i casi di infarti complicati. Abbiamo così studiato 61 pazienti ad alti livelli IL-6 (mediana di IL-6 14.2 pg/ml, chiamati IL-6highSTEMI) rispetto a 84 pazienti a bassi livelli di IL-6 (1.7 pg/ml, IL-6lowSTEMI) e 103 controlli. Abbiamo misurato i livelli circolanti di 20 citochine e usato degli algoritmi di Machine Learning per identificare dei network citochinici come possibili biomarkers che meglio discriminassero il fenotipo di IL-6highSTEMI. Per una validazione dei networks abbiamo utilizzato delle analisi di interazione proteina-proteina e analisi di pathway.

RISULTATI: Sebbene i pazienti IL-6highSTEMI e IL-6lowSTEMI risultassero simili per fattori clinici, ematochimici, compresa l'estensione del danno miocardico, presentavano sostanziali differenze relative ai livelli citochinici. Un nuovo algoritmo di Machine Learning ha identificato due networks di citochine, il primo composto da IL-10, IL-8, MIP-1 α e proteina C reattiva e il secondo da MCP-1, MIP-1 β and MIG che meglio differenziano del singolo marker citochinico i pazienti a IL-6highSTEMI dagli IL-6lowSTEMI e controlli; mentre gli IL-6lowSTEMI sono indistinguibili dai controlli. Le analisi di interazione proteina-proteina e dei pathway hanno evidenziato che le citochine nei due networks appartengono a due pathway distinti funzionalmente fornendo una validazione biologica della separazione di queste citochine in due networks. I controlli con alti livelli di IL-6 (16.4 pg/ml) hanno un simile pattern citochinico rispetto ai restanti controlli (1.2 pg/ml).

CONCLUSIONI: Un selettivo pattern infiammatorio caratterizza un sottogruppo di pazienti con il primo STEMI, identificati da alti livelli di IL-6 circolanti indipendentemente dai possibili elementi confondenti legati all'evento acuto. I networks citochinici individuati supportano la presenza di un fenotipo di STEMI con uno sbilanciamento infiammatorio citochinico, fornendo una possibile stratificazione patogenetica dei pazienti con STEMI.