

## ΘΕΜΑ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Υποψήφιος: Παπανικολάου Παρασκευή

Τριμελής επιτροπή : Τούσουλης Δημήτριος (Επιβλέπων)

Παπαβασιλείου Αθανάσιος

Σιάσος Γεράσιμος

Τίτλος : «Μελέτη της δραστηριότητας NADPH οξειδάσης μονοπύρηνων περιφερικού αίματος σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομα».

Τα καρδιαγγειακά συμβάματα αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως σε σύγκριση με οποιαδήποτε άλλη αιτία. Η στεφανιαία νόσος αποτελεί την συχνότερη εκδήλωση της καρδιαγγειακής νόσου. Σε πολλούς ασθενείς οι πρώιμες εκδηλώσεις της στεφανιαίας νόσου (ΣΝ) είναι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η μικροαγγειακή νόσος, που προάγουν την αθηροσκλήρωση και την εξέλιξη αυτής προς αποφρακτική ΣΝ.

Το οξειδωτικό stress ορίζεται ως η κατάσταση ανισορροπίας οξειδοαναγωγικής κατάστασης του οργανισμού όπου αυξάνεται η επίδραση προ- οξειδωτικών μορίων σε σχέση με τις αντιοξειδωτικές άμυνες και έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή των ελευθέρων ριζών οξυγόνου, οι οποίες οδηγούν σε κυτταρική βλάβη. Η κύρια ελεύθερη ρίζα οξυγόνου στο αγγειακό τοίχωμα είναι το O<sub>2</sub>- (ανιόν υπεροξειδίου) το οποίο επιδρά και εξουδετερώνει το μονοξειδίου του αζώτου (NO) και συνεπώς την αγγειοδιασταλτική του δράση. Υπάρχει, λοιπόν, μεγάλο ενδιαφέρον στην κατανόηση του πιθανού ρόλου των ελευθέρων ριζών οξυγόνου στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου καθώς ευνοούν δομικές και λειτουργικές αλλαγές, όπως η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η αναδιαμόρφωση του αγγειακού τοιχώματος, η αυξημένη εναπόθεση εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας και η φλεγμονώδης διεργασία. Στοιχεία από έρευνες των τελευταίων ετών αποδεικνύουν ότι η κύρια κυτταρική πηγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου, που εμπλέκονται στην παθογένεια των καρδιαγγειακών νόσων, προέρχεται από το σύνολο των NADPH οξειδασών. Μετά το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου παρατηρείται μια φλεγμονώδης φάση (περίπου τριών ημερών) η οποία ακολουθείται από μια επανορθωτική φάση κατά την οποία τα μονοκύτταρα ενισχύουν την αποκατάσταση της εμφραγματικής περιοχής και παράγουν παράγοντες που ενισχύουν τη συσώρευση μεσεγχυματικών κυττάρων (κυρίως μυοινοβλαστών) και αγγειακών κυττάρων. Η παρατεταμένη φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε καθυστέρηση της διαδικασίας της επούλωσης, αντίστροφη αναδιαμόρφωση στην ισχαιμική περιοχή και μονοκυττάρωση. Τα αυξημένα επίπεδα λευκοκυττάρων και κυρίως μονοκυττάρων περιφερικού αίματος σε ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο αποτελούν ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου.

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να μελετηθεί η δραστικότητα του ενζύμου της NADPH οξειδάσης των περιφερικών μονοκυττάρων μεταξύ ασθενών με οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ), ασθενών με σταθερή στεφανιαία νόσο και υγιών μαρτύρων καθώς και οι προβλεπτικοί παράγοντες της μεταβολής της δραστικότητας του ενζύμου της NADPH οξειδάσης των περιφερικών μονοκυττάρων σε ασθενείς με ΟΣΣ. Επίσης, θα μελετηθεί η προγνωστική αξία της δραστικότητας του ενζύμου της NADPH οξειδάσης των περιφερικών μονοκυττάρων σε ασθενείς μετά από ΟΣΣ για καρδιαγγειακά συμβάμματα. Αυτό θα έχει ως στόχο την ανεύρεση της ομάδας των ασθενών που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο επανεμφάνισης ΟΣΣ ώστε να εφαρμόζεται επιθετικότερη θεραπεία.



## PhD thesis brief proposal summary

PhD candidate: Papanikolaou Paraskevi

Three-member advisory Committee: Tousoulis Dimitrios (Supervisor)

Papavasileiou Athanasios

Siasos Gerasimos

Thesis: "The activity of NADPH enzyme of peripheral blood mononuclear cells in patients with acute coronary syndrome".

Cardiovascular events are the first cause of death worldwide compared to any other cause. Coronary heart disease is the most common manifestation of cardiovascular disease. In many patients the early manifestations of coronary heart disease are endothelial dysfunction and microvascular disease, which promote atherosclerosis and progressively obstructive coronary disease.

Oxidative stress is defined as a disturbance in the balance between the production of reactive oxygen species (free radicals) and antioxidant defenses. Hydrogen peroxide is a strong oxidizing agent in the vascular wall that acts and neutralizes the NO (nitrous oxide) and therefore its vasodilatory action. Consequently, it is very interesting to understand the potential role of free radicals in the development of cardiovascular disease as they favor structural and functional changes such as endothelial dysfunction, remodeling of the vascular wall, increased deposition of extracellular matrix and the inflammatory process in general. Recent evidence has shown that the major cell source of free oxygen radicals involved in the pathogenesis of cardiovascular diseases is derived from NADPH oxidases species. After acute myocardial infarction, an inflammatory phase (approximately three days) is observed and is followed by a remedial phase during which monocytes reinforce the repair of the infarct area and produce agents that enhance the accumulation of mesenchymal cells (mainly myoblasts) and vascular cells. Prolonged inflammation may cause a delay in the healing process, disturb the remodeling of the ischemic area and support monocytes' accumulation. Elevated levels of leukocytes and especially peripheral blood monocytes in patients following acute coronary syndrome are independent risk factors of cardiovascular diseases.

The aim of the present survey is to study the activity of peripheral monocyte NADPH oxidase enzyme between patients with acute coronary syndrome (ACS), patients with stable coronary artery disease and healthy controls as well as prognostic factors of the change in NADPH oxidase enzyme activity of peripheral monocytes in patients after ACS. Furthermore, the predictive value of the peripheral monocyte NADPH oxidase enzyme activity in these patients will be studied. The aim of this study is to identify the group of patients with increased residual risk for a new cardiovascular event in order to apply more aggressive therapeutic strategy.