

**Lek. Anna Dusza**

**Ocena stopnia ekspresji genu  
VNN-1 (Vanin-1) u dzieci z  
pierwotną małopłytkowością  
immunologiczną**

**Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i  
nauk o zdrowiu  
w dyscyplinie nauki medyczne**

Promotor: prof. dr hab. n. med. Michał Matysiak

Katedra i Klinika Onkologii, Hematologii Dziecięcej,  
Transplantologii Klinicznej  
i Pediatrii



Obrona rozprawy doktorskiej  
przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021

## 1. Streszczenie w języku polskim

Pierwotna małopłytkowość immunologiczna to najczęstsza skaza płytkowa występująca u dzieci. Na przestrzeni ostatnich lat zmieniały się koncepcje dotyczące mechanizmów powstania tej choroby. Obecnie wiadomo już, że za rozwój choroby odpowiadają nie tylko przeciwciała przeciw płytkowe, ale również zahamowanie produkcji płytek w szpiku kostnym oraz złożone mechanizmy odpowiedzi immunologicznej. Pomimo tak częstego występowania tej choroby, u około 20-30% dzieci małopłytkowość przejdzie w postać przewlekłą. Jak dotąd, poza wiekiem (>10 roku życia) brak jest jednoznacznych przesłanek umożliwiających przewidzenie przebiegu choroby u danego dziecka. Wraz z rozwojem badań genetycznych pojawiły się doniesienia o nadekspresji genu VNN-1 (Vanin-1) u dzieci z przewlekłą postacią ITP. Gen ten opisywany jest w piśmiennictwie jako czuły marker stresu oksydacyjnego. Jego nadekspresja wiąże się z niekontrolowanym wzrostem wolnych rodników, które uszkadzają struktury komórkowe, a przez to indukują dalszy rozwój reakcji autozapalnej.

### Materiał i metody:

W badaniu wzięło udział łącznie 104 pacjentów w wieku od 1-18 roku życia leczonych w Warszawie w Katedrze i Klinice Onkologii, Hematologii Dziecięcej, Transplantologii Klinicznej i Pediatrii WUM i przyległej do niej Poliklinice oraz w Klinice Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii UM w Łodzi.

78 pacjentów z ITP znalazło się w grupie badanej, 26 zdrowych dzieci tworzyło grupę kontrolną. U wszystkich pacjentów z grupy badanej i kontrolnej zabezpieczono materiał w postaci 2,5 ml krwi pełnej do oceny ekspresji genu VNN-1. Dodatkowo wśród pacjentów grupy badanej w momencie rozpoznania wykonano badanie przeciwciał przeciwjądrowych (ANA). Zabezpieczony materiał do badań genetycznych został przesłany do laboratorium Kliniki Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii w Łodzi, gdzie przy pomocy metody RT-PCR dokonano ekspresji genu VNN-1. Czas obserwacji każdego pacjenta z grupy badanej wynosił 12 miesięcy, w trakcie których kontrolowano liczbę płytek krwi.

### Celem mojej pracy było:

1. Ocena ekspresji genu VNN-1 u dzieci w momencie rozpoznania pierwotnej immunologicznej małopłytkowości.

2. Określenie związku pomiędzy ekspresją genu VNN-1 w chwili rozpoznania pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, a jej przebiegiem klinicznym.
3. Określenie związku pomiędzy ekspresją genu VNN-1 w chwili rozpoznania pierwotnej małopłytkowości immunologicznej, z mianem przeciwciał przeciwjądrowych (ANA).

#### Wyniki:

1. Wszyscy pacjenci z ITP niezależnie od późniejszej kwalifikacji do grupy nowo rozpoznanej, przetrwałej i przewlekłej, mają zwiększoną ekspresję genu VNN-1 w momencie rozpoznania choroby w porównaniu z grupą kontrolną.
2. Ekspresja genu VNN-1 w chwili rozpoznania ITP u chorych z przewlekłą postacią choroby nie różniła się od ekspresji genu u chorych z przetrwałą i nowo rozpoznaną postacią ITP.
3. Ekspresja genu VNN-1 u dzieci z ITP w chwili jej rozpoznania była wyższa u pacjentów, u których wykryto wysoko dodatnie miano przeciwciał przeciwjądrowych (ANA >320).

#### Wnioski :

1. Zwiększona ekspresja genu VNN-1 obserwowana u wszystkich chorych w chwili rozpoznania ITP nie pozwala na prognozowanie przebiegu ITP.
2. Zwiększona ekspresja genu VNN-1 w chwili rozpoznania ITP korelując ze zwiększonym mianem przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) jest dowodem na wzmożenie stresu oksydacyjnego i nadprodukcję przeciwciał autoimmunogennych u pacjentów z ITP.

Anna  
Dana

**MIĘDZONAK**  
Katedra i Klinika Chorób Ciężkich, Hematologii  
Dziecięcej i Transfuzjologii Regionalnej i Państwowej  
prof. dr hab. i. o. med. Michał Matysiak