

**Lek. Justyna Magdalena Pordzik**

**OKREŚLENIE ZNACZENIA ROKOWNICZEGO NOWYCH MIKRORNA ZWIĄZANYCH  
Z REAKTYWNOŚCIĄ PŁYTEK KRWI U PACJENTÓW  
Z CUKRZYCĄ TYPU 2**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych w dyscyplinie nauki medyczne**

**Promotor: prof. dr hab. n. med. Marek Postuła**

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej

Warszawski Uniwersytet Medyczny



Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Warszawa 2021

## STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Mikro-kwasy rybonukleinowe (miR) są obecne w różnych rodzajach tkanek i komórek. Odgrywają one ważną rolę w procesach fizjologicznych, takich jak wzrost komórek, proliferacja, różnicowanie, apoptoza, metabolizm i homeostaza. Krążące miR są stabilne, chronione przed aktywnością endogennych rybonukleaz oraz uwalniane do płynów ustrojowych, dzięki czemu mogą być wykorzystywane jako potencjalne biomarkery diagnostyczne chorób. Wykazano, iż płytki krwi zawierają duże ilości miR. W konsekwencji są one głównym źródłem krążących miR, o istotnym potencjale regulacyjnym w patofizjologii układu sercowo-naczyniowego.

Cukrzyca typu 2 (T2DM) jest chorobą metaboliczną, którą charakteryzuje przewlekła hiperglikemia i nieprawidłowy metabolizm węglowodanów, lipidów i białek spowodowany nieadekwatnym wydzielaniem insuliny i / lub działaniem insuliny. Względne wskaźniki śmiertelności u pacjentów z T2DM są nawet 4-krotnie wyższe w porównaniu z osobami bez cukrzycy, a są głównie związane ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych.

Uważa się, że płytki krwi są ważnymi komponentami komórkowymi zaangażowanymi zarówno w inicjację, jak i progresję miażdżycy, a tym samym jej powikłania. Nasilona adhezja, aktywacja, agregacja i wytwarzanie trombiny pochodzenia płytkowego są typowymi zmianami płytek krwi w T2DM. Zaburzenia w procesie zapalnym i dysfunkcji śródbłonna występujące w T2DM dodatkowo przyczyniają się do powstania stanu nadkrzepliwości.

Pomimo tego, że płytki krwi są pozbawione jądra i genomowego kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA), mają one zdolność do translacji odziedziczonego matrycowego RNA (mRNA). Mikro-kwasy rybonukleinowe to małe, endogenne, niekodujące RNA, które regulują znaczną część funkcji komórkowych poprzez hamowanie ekspresji genów. Płytki krwi i mikropęcherzyki płytkowe zawierają duże ilości miR, które są wydzielane do krwi obwodowej i tym samym stanowią istotną pulę krążących miR odpowiedzialnych za komunikację wewnątrz- oraz zewnątrzkomórkową. Ponieważ miR związane są m.in. z chorobami układu krążenia i T2DM, oraz mogą być mierzone za pomocą szerokiego spektrum technik laboratoryjnych, stały się innowacyjną klasą potencjalnych biomarkerów.

Artykuły opublikowane w ramach pracy doktorskiej zawierają zarówno wyniki analizy dostępnej literatury, analizy bioinformatycznej, jak i części badawczej. Obecna analiza miR została przeprowadzona na próbkach osocza pochodzących od dwustu pięćdziesięciu dwóch pacjentów z T2DM włączonych do badania AVOCADO (*Aspirin Versus/Or Clopidogrel in Aspirin-resistant Diabetics inflammation Outcomes Study*). Celem naszego badania było określenie wartości rokowniczej wybranych miR i odpowiedzi na leczenie przeciwplatekcyjne wśród pacjentów z T2DM. Pacjenci otrzymywali kwas acetylosalicylowy (ASA) w dawce 75 mg (n=167), ASA w dawce 150 mg (n=32) lub klopidogrel (n=53). Wśród pacjentów włączonych do badania 26 (10,3%) osób

zmarło w trakcie okresu obserwacji wynoszącego 5,9 roku. Wybrane miR wyizolowane z osocza (miR-126, miR-223, miR-125a-3p i Let-7e) oceniano metodą reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (PCR) i porównywano wśród populacji pacjentów, u których wystąpił wcześniej zdefiniowany punkt końcowy oraz pacjentów, u których punkt końcowy nie wystąpił. Po włączeniu wszystkich miR do jednego wieloczynnikowego modelu regresji Coxa, tylko miR-126 miał wartość predykcyjną wystąpienia długoterminowego zgonu z dowolnej przyczyny (HR = 5,82, 95% CI: 1,3–24,9; p = 0,024). Ponadto przeanalizowano zróżnicowaną ekspresję miR w zależności od leczenia przeciwplatekowego. Ekspresja miR-126, Let-7e i miR-223 w grupie pacjentów leczonych kłopidogrelem była istotnie wyższa niż w grupie pacjentów leczonych ASA (odpowiednio p = 0,014; p = 0,013; p = 0,028). Podsumowując, miR-126 ma niezależną wartość predykcyjną długoterminowej śmiertelności z jakiegokolwiek przyczyny wśród pacjentów z T2DM. Co więcej, miR-223, miR-126 i Let-7e wykazują interakcje ze schematami leczenia przeciwplatekowego.

Mustafa Porokh  
Marek Potyka