

**mgr Ewelina Zakościelna**

**Streszczenie rozprawy doktorskiej pod tytułem:  
Związek genu indukowalnej syntazy tlenku azotu NOS2  
z przerostem lewej komory serca u chorych ze zwężeniem zastawki  
aortalnej**

**Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych  
w zakresie biologii medycznej**

**Promotor: Prof. dr hab. n. med. Zbigniew Gaciong**

**Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Nadciśnienia Tętniczego i Angiologii  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą I Wydziału Lekarskiego  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

**Warszawa 2018**

## STRESZCZENIE

**Wstęp:** Stenoza aortalna (ang. aortic stenosis, AS) jest trzecią pod względem częstości występowania chorobą serca w krajach wysokorozwiniętych, powodująca wtórny przerost lewej komory serca (ang. left ventricular hypertrophy, LVH), który jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu i powikłań sercowo-naczyniowych. Brak korelacji pomiędzy stopniem zwężenia zastawki aortalnej, a przerostem mięśnia lewej komory serca skłonił do postawienia hipotezy, że jest on warunkowany czynnikami genetycznymi. Wzrost aktywności enzymu indukowalnej syntazy tlenu azotu, jak również wzrost ekspresji genu NOS2 był związany z przerostem lewej komory serca u organizmów modelowych, głównie myszy i szczurów, jak również w hodowlach komórkowych kardiomiocytów. Celem tej pracy było określenie związku czynników genetycznych występujących w genie NOS2 z przerostem mięśnia lewej komory serca u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej.

**Materialy i metody:** Grupa badana składała się z 657 pacjentów z rozpoznaniem istotnym zwężeniem zastawki aortalnej, zakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego. Przedoperacyjne badanie echokardiograficzne wykonano w celu określenia fenotypu badanych. Wybrane dwadzieścia cztery polimorfizmy znacznikowe w locus genu NOS2 pozwoliły na opis 90% częstych haplotypów występujących w populacji. Genotypowanie wykonano metodami SNPlex (Applied Biosystems, USA), GoldenGate (Illumina, USA) oraz ASPE (FlexMap3D, Luminex, USA). W locus genu NOS2 wyznaczono 5 haplobloków, zawierających łącznie 19 częstych (>5%) haplotypów. Do analizy danych, zarówno w modelu genetycznym prostym, jak i w modelu genetycznym pełnym, zastosowano uogólnione modele liniowe.

**Wyniki:** Trzy spośród dwudziestu czterech testowanych polimorfizmów znacznikowych wykazały istotny związek ze współczynnikiem względnej grubości ściany lewej komory serca (RWT) w modelu genetycznym dominującym: rs16949 ( $p=0,03335$ ); rs2297518 ( $p=0,02791$ ) oraz rs944725 ( $p=0,00366$ ). Zależności te pozostały istotne po uwzględnieniu płci, wieku, frakcji wyrzutowej oraz maksymalnego gradientu przez zastawkę (odpowiednio:  $p=0,00105$ ;  $p=0,00896$ ;  $p=0,00389$ ). W osobnej analizie dla płci, polimorfizm rs944725 wykazał silny związek z RWT w grupie mężczyzn, a efekt ten był mniej widoczny u kobiet. Wyniki analizy

haplotypów potwierdziły i uzupełniły wyniki otrzymane w analizach pojedynczych polimorfizmów. Dwa częste haplotypy: h2.ATAAGC (18.64%) w haplobloku 3 oraz h5.GTGTC (16.65%) w haplobloku 5 były istotnie związane z większymi wartościami współczynnika RWT dla całej grupy badanych w modelu genetycznym prostym (odpowiednio:  $p=0,0431$  oraz  $p=0,00487$ ); jak i w modelu pełnym (odpowiednio:  $p=0,0141$  oraz  $p=0,00253$ ). Trend ten utrzymywał się również dla grupy mężczyzn. Analiza imputacji wskazała na potencjalnie funkcjonalny polimorfizm rs2779249, znajdujący się w obszarze promotorowym genu NOS2.

**Wnioski:** Warianty genetyczne genu indukowalnej syntazy tlenu azotu NOS2 związane są ze współczynnikiem względnej grubości ściany lewej komory serca u chorych ze zwężeniem zastawki aortalnej. Polimorfizm genetyczny rs2779249 może odgrywać rolę w rozwoju przerostu lewej komory serca, a warianty alleliczne tego SNP mogą mieć pośredni wpływ na typ rozwijanego przerostu. Powyższe wyniki mogą być wykorzystane do bardziej precyzyjnego szacowania ryzyka wystąpienia szczególnego typu przerostu lewej komory serca u pacjentów ze stenozą aortalną.

Lelowski

