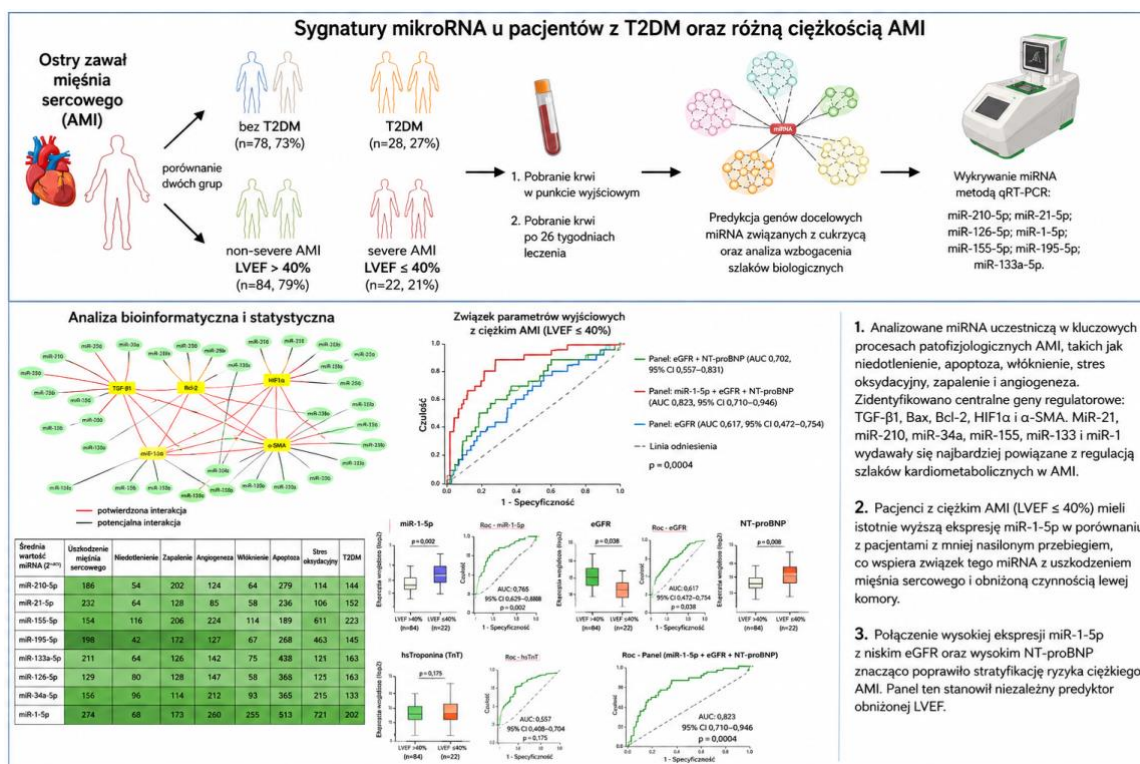


Streszczenie w języku polskim



Rycina 1. Schemat analizy sygnatur miRNA u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz różną ciężkością ostrego zawału mięśnia sercowego.

Zastosowane skróty: **α-SMA**, ang. *alpha-smooth muscle actin*, alfa-aktyna mięśni gładkich; **AMI**, ang. *acute myocardial infarction*, ostry zawał mięśnia sercowego; **AUC**, ang. *area under the curve*, pole pod krzywą; **Bax**, ang. *BCL2-associated X protein*, białko X związane z BCL2; **Bcl-2**, ang. *B-cell lymphoma 2*, białko chłoniaka z komórek B 2; **CI**, ang. *confidence interval*, przedział ufności; **eGFR**, ang. *estimated glomerular filtration rate*, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej; **HIF1α**, ang. *hypoxia-inducible factor 1 alpha*, czynnik indukowany hipoksją 1 alfa; **LV**, ang. *left ventricle*, lewa komora serca; **LVEF**, ang. *left ventricular ejection fraction*, frakcja wyrzutowa lewej komory; **miR**, ang. *microRNA*, mikroRNA; **miRNA**, ang. *microRNA*, mikroRNA; **NF-κB / NF-kB**, ang. *nuclear factor kappa B*, jądrowy czynnik κB; **Non-T2DM**, ang. *non-type 2 diabetes mellitus*, bez cukrzycy typu 2; **NT-proBNP**, ang. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B; **qRT-PCR**, ang. *quantitative reverse transcription polymerase chain reaction*, ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją; **ROC**, ang. *receiver operating characteristic*, charakterystyka operacyjna odbiornika; **T2DM**, ang. *type 2 diabetes mellitus*, cukrzyca typu 2; **TGF-β1**, ang. *transforming growth factor beta 1*, transformujący czynnik wzrostu beta 1; **TnT**, ang. *troponin T*, troponina T.

Choroby kardiometaboliczne, w tym ostry zespół wieńcowy (ang. *acute coronary syndrome*, ACS) oraz cukrzyca typu 2 (ang. *type 2 diabetes mellitus*, T2DM), pozostają istotnym wyzwaniem klinicznym ze względu na wysokie ryzyko niewydolności serca, niekorzystnej przebudowy lewej komory i długoterminowych powikłań sercowo-naczyniowych. Inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (ang. *Sodium-Glucose*

Co-Transporter type 2, SGLT2), w tym empagliflozyna, wykazują działanie kardioprotekcyjne wykraczające poza kontrolę glikemii, jednak molekularne mechanizmy tych efektów nie zostały w pełni wyjaśnione. Jednym z potencjalnych ogniw łączących sygnalizację SGLT2, zaburzenia metaboliczne oraz przebudowę pozawałową są niekodujące RNA, zwłaszcza mikroRNA (ang. *microRNA*, miRNA, miR), które regulują ekspresję genów związanych z hipoksją, apoptozą, włóknieniem, stresem oksydacyjnym, zapaleniem, angiogenezą.

Celem rozprawy była ocena roli wybranych krążących miRNA jako biomarkerów statusu metabolicznego i ciężkości ACS oraz zintegrowanie wyników klinicznych z analizą bioinformatyczną osi SGLT2 oraz niekodujących RNA (ang. *non-coding RNA*, ncRNA) (**Rycina 1**). Praca obejmowała analizę wtórną, stanowiącą podbadanie biomarkerowe badania klinicznego EMMY (Impact of EMPagliflozin on Cardiac Function and Biomarkers of Heart Failure in Patients With Acute MYocardial Infarction; NCT03087773). Do końcowej analizy włączono 106 pacjentów po ACS leczonych empagliflozyną w dawce 10 mg na dobę, u których dostępne były sparowane próbki osocza pobrane w punkcie wyjściowym oraz po 26 tygodniach leczenia. Łącznie przeanalizowano 212 próbek. T2DM rozpoznano u 28 pacjentów (26%), natomiast 78 pacjentów (74%) nie miało T2DM. Cięższy przebieg ACS zdefiniowano jako frakcję wyrzutową lewej komory serca (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) $\leq 40\%$, którą stwierdzono u 22 pacjentów (21%). Ekspresję wybranych miRNA oznaczano metodą ilościowej reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkrypcją (ang. *quantitative reverse transcription polymerase chain reaction*, qRT-PCR), a ich potencjalne geny docelowe i powiązane szlaki biologiczne oceniano z wykorzystaniem analiz bioinformatycznych i statystycznych.

Analiza bioinformatyczna wykazała, że badane miRNA są powiązane z procesami kluczowymi dla przebudowy mięśnia sercowego i powikłań kardiometabolicznych. Wśród najważniejszych współdzielonych genów i regulatorów zidentyfikowano m.in. transformujący czynnik wzrostu beta 1 (ang. *Transforming Growth Factor Beta 1*, *TGF- β 1*), białko X związane z *Bcl-2* (ang. *Bcl-2-associated X protein*, *Bax*), białko chłoniaka z komórek B 2 (ang. *B-cell lymphoma 2*, *Bcl-2*), czynnik indukowany hipoksją 1 alfa (ang. *hypoxia-inducible factor 1 alpha*, HIF1 α) oraz alfa-aktynę mięśni gładkich (ang. *alpha-smooth muscle actin*, α -SMA), a najwyższą łączność w sieciach wykazywały m.in. miR-21, miR-210, miR-34a, miR-155, miR-133 oraz miR-1. Wyniki te uzasadniają traktowanie wybranych miRNA nie tylko jako markerów uszkodzenia, lecz także jako potencjalnych regulatorów szlaków związanych z niedotlenieniem, zapaleniem, włóknieniem, angiogenezą i przebudową lewej komory serca.

W części klinicznej wykazano, że obecność T2DM wiąże się z odmiennym profilem ekspresji miRNA u pacjentów po ACS. W punkcie wyjściowym pacjenci z T2DM mieli istotnie niższą ekspresję miR-210-5p oraz istotnie wyższą ekspresję miR-195-5p. MiR-210-5p wykazywał dobrą zdolność różnicowania pacjentów z T2DM pole pod krzywą ROC (ang. *area under the ROC curve*, AUC) wynosiło 0,811, natomiast miR-195-5p osiągnął AUC 0,723. Analiza podłużna wykazała wzrost ekspresji miR-210-5p po 26 tygodniach, przy utrzymujących się niższych wartościach u pacjentów z T2DM, oraz istotne obniżenie miR-21-5p w obu grupach. Wyniki te sugerują, że miR-210-5p może odzwierciedlać zaburzoną odpowiedź hipoksyjno-adaptacyjną w T2DM, miR-195-5p przewlekły komponent metaboliczno-naczyniowy, a miR-21-5p dynamikę procesów zapalno-włóknieniowych w okresie pozawałowym.

Najsilniejszy związek z ciężkością ACS wykazywał miR-1-5p. Pacjenci z LVEF $\leq 40\%$ mieli istotnie wyższe wyjściowe poziomy miR-1-5p niż osoby z LVEF $>40\%$. W analizie ROC miR-1-5p osiągnął AUC 0,765, przewyższając wybrane klasyczne parametry, takie jak szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) i N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (ang. *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*, NT-proBNP), podczas gdy troponina wysokoczuła (ang. *high-sensitivity troponin*, hsTroponina) nie była istotnie związana z ciężkością ACS. Połączenie wysokiego miR-1-5p, niskiego eGFR i wysokiego NT-proBNP w panelu wielomarkerowym zwiększyło zdolność dyskryminacyjną do AUC 0,823 i pozostawało niezależnym predyktorem LVEF $\leq 40\%$ w modelu regresji logistycznej iloraz szans, ang. *odds ratio*, OR wynosił 8,037; natomiast przedział ufności, ang. *confidence interval*, 95% CI wynosił 2,207-29,265 ($p = 0,002$).

Podsumowując, rozprawa wskazuje, że oś SGLT2-ncRNA oraz wybrane krążące miRNA stanowią istotne elementy molekularnej charakterystyki pacjentów po ACS. MiR-210-5p i miR-195-5p są związane głównie z fenotypem metabolicznym T2DM, miR-21-5p może odzwierciedlać dynamikę przebudowy pozawałowej, natomiast miR-1-5p wnosi dodatkową wartość w ocenie ciężkości ACS i dysfunkcji lewej komory. Uzyskane dane wspierają potencjał miRNA jako biomarkerów medycyny precyzyjnej, szczególnie w modelach integrujących dane molekularne z parametrami kliniczno-laboratoryjnymi. Ze względu na wtórny, eksploracyjny charakter analizy, ograniczoną liczebność kohorty oraz brak bezpośredniego porównania z placebo w analizie biomarkerowej, wyniki wymagają dalszej walidacji w większych kohortach i badaniach mechanistycznych.

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2; ostry zawał mięśnia sercowego; empagliflozyna; inhibitory SGLT2; mikroRNA; miRNA; niekodujące RNA; LVEF; biomarkery; medycyna precyzyjna.