

STRESZCZENIE

Ostre zespoły wieńcowe (OZW) należą do grupy schorzeń kardiologicznych cechujących się zaburzeniami w krążeniu wieńcowym spowodowanymi przez nagłe lub narastające zmniejszenie drożności tętnicy wieńcowej.

Według danych przedstawionych przez Światową Organizację Zdrowia, szacuje się, iż 32% wszystkich zgonów na Świecie jest spowodowane wystąpieniem chorób sercowo-naczyniowych, w szczególności zawału mięśnia sercowego oraz udaru mózgu. Za jedną z głównych przyczyn patofizjologii OZW uznaje się patologiczną aktywację płytek krwi, prowadzącą do indukowania zmian zakrzepowych w obrębie tętnic wieńcowych.

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było określenie zaburzeń w transkryptomie i proteomie płytek krwi, które mogłyby stanowić molekularne podłoże ich wzmożonej aktywności pro-zakrzepowej w OZW oraz identyfikacja cząsteczek o potencjale wysokoczulych molekularnych markerów płytkowych, określających predyspozycje człowieka do wystąpienia OZW.

Przeprowadzone badania pozwoliły na zidentyfikowanie 8 cząsteczek miRNA (hsa-miR-223-3p, hsa-miR-142-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-107, hsa-miR-221-3p, hsa-miR-301a-3p, hsa-miR-130b-3p, hsa-miR-338-3p), których poziom ekspresji różnicował pacjentów z OZW od grupy kontrolnej. Modelowanie statystyczne, przeprowadzone w celu identyfikacji potencjalnego biomarkera OZW, pozwoliło wytypować cząsteczkę hsa-miR-142-3p wraz z AST do łączonego modelu diagnostycznego, który różnicował porównywane grupy z 82% czułością oraz 88% specyficznością (podczas gdy model bazujący na samej wartości AST pozwala na osiągnięcie 70% czułości i 86% specyficzności).

Co więcej, w niniejszej pracy doktorskiej wykazano, iż wśród pacjentów z OZW obserwowany jest istotnie statystyczny wzrost ekspresji (na poziomie mRNA oraz białka) receptorów powierzchniowych dla ADP (P2Y12) i fibrynogenu (GP IIb/IIIa). Krzywa ROC wykonana dla modelu opartego na ekspresji receptora P2Y12 na poziomie mRNA oraz białka wraz z ekspresją hsa-miR-223-3p wykazała 97% czułość oraz 74% specyficzność w różnicowaniu pacjentów z OZW od grupy kontrolnej.

Wyniki uzyskane z przesiewowej analizy płytkowego proteomu, a następnie ilościowej oceny transkryptów dla zidentyfikowanych białek różnicujących, wskazały zwiększoną ekspresję transgeliny-2 jako potencjalną przyczynę wzmożonej aktywności pro-zakrzepowej płytek krwi w OZW.

Podsumowując, zmiany proteomiczne oraz transkryptomiczne (na poziomie mRNA oraz miRNA) zidentyfikowane w płytkach krwi wskazują na molekularne podłoże ich wzmożonej aktywności pro-zakrzepowej w OZW. Ponadto, wykryte zaburzenia w ekspresji płytkowych cząsteczek miRNA pomiędzy badanymi grupami wykazują zdolność do różnicowania pacjentów z OZW od zdrowych dawców.

Szeleutberger

SUMMARY

Acute coronary syndromes (ACS) refers to a group of cardiological disorders characterized by disturbances in the coronary circulation caused by a sudden or progressive occlusion of the coronary artery lumen. According to the data presented by the World Health Organization, it is estimated that 32% of all deaths worldwide are caused by cardiovascular diseases, with an emphasis on myocardial infarction and stroke. A crucial role in the pathophysiology of ACS is performed by the pathological activation of blood platelets, which lead to the induction of thrombotic alterations within the coronary arteries.

The main goal of this doctoral dissertation was to determine the transcriptome and proteome disorders of blood platelets, which could constitute the molecular basis of their augmented pro-thrombotic activity in ACS, and to identify molecules with the high sensitivity potential that could determine human predisposition to the occurrence of ACS.

The performed analysis allowed to identify 8 miRNA molecules (hsa-miR-223-3p, hsa-miR-142-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-107, hsa-miR-221-3p, hsa-miR-301a-3p, hsa-miR-130b-3p, hsa-miR-338-3p), which expression level differentiated ACS patients from control group. Statistical modeling carried out for the selection of ACS potential biomarker allowed to designate hsa-miR-142-3p along with AST to a combined diagnostic model that differentiated the compared groups with 82% sensitivity and 88% specificity (while the model based on AST only achieved 70% sensitivity and 86% specificity).

Moreover, in the presented doctoral dissertation, results showed a statistically significant elevation in the expression (on the mRNA and protein level) of blood platelet surface receptors for ADP (P2Y₁₂) and fibrinogen (GP IIb/IIIa) in the ACS group. The ROC curve performed for the model based on the expression of the P2Y₁₂ receptor at the mRNA and protein level along with the expression of hsa-miR-223-3p presented 97% sensitivity and 74% specificity in differentiating ACS from the control group.

Results obtained from the screening platelet proteome analysis followed by the quantification of transcripts for the identified differentially expressed proteins showed an increased expression of transgelin-2 as a potential cause of augmented platelet pro-thrombotic activity in ACS.

To conclude, proteomic and transcriptomic changes (at the mRNA and miRNA levels) identified in blood platelets, indicate the molecular basis of their increased pro-thrombotic activity in ACS. Moreover, detected alterations in the expression of platelet miRNAs compared between studied groups showed the ability to differentiate patients with ACS from healthy donors.

Saeleberger