

Ocena prognostycznego znaczenia mikrocząsteczek pochodzących z płytek krwi oraz mikroRNA u pacjentów z udarem niedokrwiennym nieznanego pochodzenia- ESUS

Udar mózgu (*ang. ischemic stroke, IS*) jest drugą co do częstości przyczyną zgonu w Europie i odpowiada za około 1,1 miliona zgonów rocznie. W 2014 roku zaprezentowano nowy typ udaru niedokrwiennego określane mianem udaru niedokrwiennego o nieznanym etiologii (ESUS), w celu identyfikacji pacjentów z kryptogenną postacią udaru niedokrwiennego, która stanowi około 20%. Definicja ESUS obejmuje IS niezwiązany z proksymalnym zwężeniem dużych dogłowych naczyń tętniczych, lub też z obecnością określonego źródła zakrzepu, takiego jak migotanie przedsionków, skrzeplina lewej komory, a także wyklucza udary lakunarne. Obecnie jeden na pięciu pacjentów z IS spełnia kryteria ESUS, ale liczby te mogą być niedoszacowane ze względu na nieukończoną diagnostykę u wielu pacjentów. Ta relatywnie młoda populacja pacjentów z ESUS charakteryzuje się wysokim ryzykiem wystąpienia ponownego IS, a częstość szacowana jest na około 4,5% w obserwacji długoterminowej. Patofizjologia IS związana jest z aktywacją płytek krwi, stanem zapalnym oraz układem krzepnięcia krwi. W przypadku wystąpienia IS związanego z zakrzepem krwi dochodzi do aktywacji płytek krwi, która uruchamia kaskadę zakrzepowo-zapalną poprzez nasilenie procesu powstawania zakrzepu, aktywacji leukocytów oraz uszkodzenia śródbłonna w obrębie naczyń mózgowych. Biorąc to pod uwagę, nie można wykluczyć, że w patogenezie ESUS płytki krwi również odgrywają znaczącą rolę. Z tego względu biomarkery aktywacji płytek krwi, nasilonego stanu zapalnego oraz aktywacji układu krzepnięcia mogą stać się pierwszymi wiarygodnymi biomarkerami o właściwościach prognostycznych/diagnostycznych u pacjentów z ESUS.

W naszym badaniu ocenimy przydatność i znaczenie nowych cząsteczek jako potencjalnych biomarkerów aktywacji płytek krwi u pacjentów z ESUS, a mianowicie zewnątrzkomórkowych mikrocząsteczek pochodzenia płytkowego oraz wybranych mikroRNA.

Aktywne płytki krwi wydzielają fragmenty swojej zewnętrznej błony komórkowej, które nazywamy mikrocząsteczkami (PEV). Są to sferyczne mikrocząsteczki otoczone błoną fosfolipidową, które zawierają komponenty cytoplazmatyczne w tym białka, lipidy, związki sygnałowe, informacje genetyczną i są w stanie prezentować specyficzne białka pochodzące z macierzystych płytek krwi. Mikro RNA to małe, niekodujące cząstki RNA, które posiadają zdolność modyfikacji ekspresji genów. Ostatnie badania wykazały, że płytki zawierają znaczne ilości miRNA, a ich zwiększone stężenie obserwowano w stanie zapalnym, progresji miażdżycy oraz innych stanach związanych z reaktywnością płytek krwi. MiRNA uwalniane z płytek krwi stało się atrakcyjnym celem dla badaczy poszukujących nowych biomarkerów związanych z wieloma stanami patologicznymi.

MiRNA oraz PEV odgrywają istotną rolę w komunikacji pomiędzy komórkami i z tego powodu odgrywają rolę w zapaleniu, aktywacji komórkowej, apoptozie, funkcji śródbłonna, remodelingu naczyń oraz angiogenezie, które przyspieszają przebieg chorób układu sercowo-naczyniowego. W konsekwencji krążące miRNA oraz PEV pochodzące z płytek krwi stanowią obecnie obiecujący biomarker przydatny w diagnostyce, ocenie ryzyka oraz monitorowaniu terapii u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, w tym pacjentów z udarem niedokrwiennym. Pomimo, że podejmowano już próby wykorzystania PEV oraz krążących miRNA jako biomarkerów u pacjentów z IS, to dotychczas przeprowadzone badania nie pozwalają na jednoznacznie określenie ich przydatności w tej populacji pacjentów. Według naszej wiedzy, brakuje badań, których celem była kompleksowa ocena PEV, miRNA związanego z PEV oraz całkowitego, krążącego miRNA w kontekście ich znaczenia prognostycznego w populacji pacjentów z ESUS, u których zwiększona aktywacja płytek krwi może odgrywać istotną rolę prognostyczną. Ponadto, brakuje badania w dziedzinie chorób układu sercowo-naczyniowego, które oceniałoby jednocześnie związek pomiędzy całkowitymi krążącymi miRNA oraz miRNA zawartymi w PEV, a rokowaniem oraz ich przydatność diagnostyczną.

W naszym badaniu wykorzystamy próbki pochodzące z badania NAVIGATE ESUS Biomarker Substudy wraz ze wszystkimi dostępnymi danymi klinicznymi oraz biochemicznymi i wykonamy kompleksową analizę zarówno PEV jak i miRNA wykorzystując najnowsze metody badawcze zgodnie z obowiązującymi wytycznymi, co pozwoli na porównanie danych dotyczących PEV pomiędzy laboratoriami oraz badaniami dotyczącymi PEV oraz miRNA zawartymi w PEV. Mamy nadzieję, że pozwoli to na stworzenie nowego biomarkera pozwalającego na lepszą stratyfikację ryzyka u pacjentów z ESUS.