

# 1 Abstrakt

Současný aplikovaný výzkum molekul mikroRNA je zaměřen na identifikaci jejich rolí v patogenezi různých typů onemocnění, včetně kardiovaskulárních (KV), a to s předpokladem jejich uplatnění jako biomarkerů nebo cílů léčby. Kardiovaskulární onemocnění mají v populaci vysokou incidenci i prevalenci, jsou převážně chronická, jsou také vedoucí příčinou hospitalizace i úmrtí a představují proto velkou zátěž pro pacienty i zdravotní systém.

Aktuálně je využíváno v diagnostice kardiovaskulárních chorob a odhadu kardiovaskulárního rizika mnoho metabolických parametrů, většinou ze skupiny proteinů a lipidů, zatímco parametrů ze skupiny nukleových kyselin, a to ať již v podobě mutací v molekule DNA, nebo různých molekul RNA, prozatím velice omezeně. Přes nesporný význam a přínos metabolických biomarkerů v diagnóze i prognóze kardiovaskulárních chorob, tyto markery stále neumožňují efektivně identifikovat všechny osoby ve vysokém riziku, a jsou proto hledány další molekuly, které by mohly ke zpřesnění této identifikace přispět.

A právě nalezení dalších diagnostických a prognostických markerů pro zpřesnění odhadu KV rizika a následně zefektivnění léčby pacientů ve vysokém riziku je tématem této disertační práce. Zaměřili jsme se na skupinu molekul mikroRNA, krátkých nekódujících RNA, které se účastní posttranskripční regulace genové exprese a ovlivňují u člověka expresi většiny protein kódujících genů. Jsou syntetizovány v buňkách, pasivně i aktivně uvolňovány do cirkulace, kde jsou relativně stabilní, a je možné je stanovit jak v tkáních, tak v různých tělních tekutinách, včetně krve. Hladiny mnohých z nich se mění v souvislosti s rozvojem různých patologických stavů a v případech akutních příhod mohou být tyto změny velmi dynamické.

MikroRNA jsme izolovali z tkání i plazmy a pomocí molekulárně biologických metod stanovovali jejich expresní hladiny s cílem stanovit či zpřesnit diagnózu či prognózu konkrétních KV onemocnění. U tkáně aorty byly expresní hladiny mikroRNA porovnávány v tkáni aorty s abdominálním aneurysmatem (AAA) a bez těchto patologických změn; u pacientů s akutním infarktem myokardu byly vybrané miR stanovovány v plazmě, stejně jako u pacientů v sekundární prevenci KV onemocnění, a také u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe, u kterého jsou KV onemocnění velmi častou komorbiditou.

S cílem nalézt mikroRNA účastnící se patogeneze a progresu abdominálního aneurysmatu aorty jsme identifikovali u pacientů s AAA panel miR se změněnou expresí v této tkáni oproti zdravým kontrolám, a to u malých i velkých aneurysmat. Tyto mikroRNA mohou v budoucnu přispět k identifikaci pacientů s rizikem dynamičtější progresu tohoto onemocnění, či

zvýšeným rizikem ruptury. U pacientů s infarktem myokardu jsme identifikovali miR-499 jako nejslibnější biomarker z námi analyzovaných mikroRNA, s největším potenciálem přispět k nalezení pacientů s nejvyšším rizikem úmrtí po AIM do jednoho roku. U chronických pacientů po prodělané KV příhodě jsme zjistili, že snížené expresní hladiny miR-19a jsou spojeny s vyšším rizikem úmrtí, a mohou být využity jako prognostický biomarker mortality. Dále jsme identifikovali miR-499 jako potenciální doplňkový diagnostický biomarker u pacientů se syndromem obstrukční spánkové apnoe.

Podarilo se nám u všech sledovaných diagnóz identifikovat alespoň jednu miR jako potenciální diagnostický či prognostický marker a diskutovat její zapojení do zkoumané patogeneze.