

ΘΕΜΑ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Υποψήφιος: Αγγελόπουλος Ανδρέας

Τριμελής Επιτροπή: (Επιβλέπων) Βλαχόπουλος Χαράλαμπος

Τούσουλης Δημήτριος

Παπαβασλείου Αθανάσιος

Τίτλος: “ Μελέτη συσχέτισης των microRNAs, και των ST2, Galectin-3 και του αζωτοτελικού άκρου του προπεπτιδίου του κολλαγόνου τύπου ΙΙΙ με την ίνωση, το λειτουργικό στάδιο, την ποιότητα ζωής και τη συστολική και διαστολική λειτουργία της αριστεράς κοιλίας σε ασθενείς με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια.”

Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια (hypertrophic Cardiomyopathy-HCM) είναι μία μονογονιδιακή διαταραχή με αυτοσωμικό επικρατές πρότυπο κληρονομικότητας, στην οποία μία μετάλλαξη σε γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες του σαρκομεριδίου, είναι συνήθως επαρκής για να προκαλέσει τη νόσο, με ποικίλη έκφραση και διεισδυτικότητα. Αποτελεί την πιο κοινή μυοκαρδιοπάθεια με συχνότητα 1:500 και χαρακτηρίζεται από αναδιαμόρφωση του μυοκαρδίου, με υπερτροφία των μυοκαρδιακών κυττάρων, διαταραχή της αρχιτεκτονικής του σαρκομεριδίου και ίνωση. Η υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί διάγνωση εξ αποκλεισμού, καθώς δευτεροπαθείς αιτίες υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας, όπως η υπερτασική καρδιοπάθεια, η στένωση της αορτικής βαλβίδας με υπερτροφία της αριστεράς κοιλίας, η “αθλητική καρδιά”, πρέπει να αποκλειστούν. Τα συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνουν δύσπνοια, στηθαγχικά ενοχλήματα, αίσθημα εύκολης κόπωσης και συγκοπή, με την ανάπτυξη συνδρόμου καρδιακής ανεπάρκειας και τον αιφνίδιο καρδιακό θάνατο λόγω θανατηφόρων κοιλιακών ταχυαρρυθμιών να αποτελούν του μείζονες θεραπευτικούς άξονες. Ένα από τα βασικότερα στοιχεία της HCM είναι η μυοκαρδιακή ίνωση η οποία συνεισφέρει στην εξέλιξη της καρδιακής ανεπάρκειας, στην εμφάνιση αρρυθμιών και αιφνιδίου καρδιακού θανάτου. Είναι γεγονός ότι δεν υπάρχουν αξιόπιστοι βιοδείκτες στον ορό του αίματος για την αναγνώριση της μυοκαρδιακής ίνωσης, τη στιγμή που η μαγνητική τομογραφία καρδιάς είναι η μόνη μη επεμβατική απεικονιστική μέθοδος ανίχνευσης της μυοκαρδιακής ίνωσης. Τα miRNAs είναι μικρά μη κωδικοποιητικά RNAs

αποτελούμενα από 18-25 νουκλεοτίδια και ελέγχουν μετα-μεταγραφικά τη γονιδιακή έκφραση είτε παρεμποδίζοντας την μετάφραση ή επάγοντας την αποσταθεροποίηση του mRNA. Στην καρδιά τα miRNAs έχουν καθοριστικό ρόλο στη φυσιολογική ανάπτυξη, την υπερτροφία, την ισχαιμία, την αγγειογένεση, την αθηροσκλήρυνση, την κυτταρική απόπτωση αλλά και την ίνωση. Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να αναδείξει νέα microRNAs που πιθανά σχετίζονται με την έκφραση της υπερτροφικής μυοκαρδιοπάθειας. Επιπλέον ο στόχος είναι να αναδείξει τη συσχέτιση αυτών των microRNAs με συγκεκριμένα φαινοτυπικά πρότυπα καρδιακής ανεπάρκειας και υπερτροφίας της αριστεράς κοιλίας, καθώς επίσης και να μελετήσει τη σχέση νεότερων microRNAs και βιοδεικτών ίνωσης και καρδιακής ανεπάρκειας με την απεικονιστική έκταση της ίνωσης της αριστεράς κοιλίας (ποσοτικοποίηση της ίνωσης με μαγνητική τομογραφία καρδιάς), με το λειτουργικό στάδιο των πασχόντων, την ποιότητα ζωής αυτών καθώς και με υπερηχοκαρδιογραφικούς δείκτες συστολικής και διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστεράς κοιλίας.

“Correlation study of miRNAs, ST2, Galectin-3 and propeptide of type III procollagen with fibrosis, functional status, quality of life, and with left ventricular systolic and diastolic function in patients with hypertrophic cardiomyopathy.”

Hypertrophic Cardiomyopathy (HCM) is an archetypical single gene disorder with an autosomal dominant pattern of inheritance, whereby a single mutation in genes encoding sarcomere proteins, is usually sufficient to cause the disease, with variant penetrance and expression. HCM is the most common heritable Cardiomyopathy, with frequency of 1:500 and it is characterized by myocardial remodeling, cardiomyocyte hypertrophy, sarcomeric disarray and fibrosis. HCM is a diagnosis of exclusion, as secondary causes of hypertrophy such as hypertensive Cardiomyopathy, aortic stenosis with left ventricular hypertrophy, athlete's heart, must be excluded. The symptoms include dyspnea, angina, fatigue and syncope, with the development of heart failure clinical syndrome and sudden cardiac death due to fatal ventricular arrhythmias to be major therapeutic targets. One of the hallmarks of HCM is myocardial fibrosis that contributes to heart failure, arrhythmias and sudden cardiac

death. It is a fact that currently there are no reliable serum biomarkers to detect myocardial fibrosis, while cardiac magnetic resonance is a non invasive imaging technique to detect myocardial fibrosis. MiRNAs are short, non-coding RNAs of 18-25 nucleotides that post-transcriptionally control gene expression by inhibiting protein translation or inducing target mRNA destabilization. In the heart they have a crucial role in physiological development, hypertrophy, ischemia, angiogenesis, atherosclerosis, apoptosis, and also fibrosis. The aim of this study is to detect new miRNAs related with phenotypic expression of hypertrophic Cardiomyopathy. Moreover the target is to find a relationship between these miRNAs with specific phenotypic patterns of heart failure and left ventricular hypertrophy and to study the correlation of newer circulating miRNAs and fibrosis biomarkers with heart failure and fibrosis burden (fibrosis quantification with CMR techniques), functional status of HCM patients, quality of life, and also with echocardiographic markers of left ventricular systolic and diastolic dysfunction.