



FN MOTOL



KARDIOLOGICKÁ KLINIKA
2. LF UK a FN MOTOL



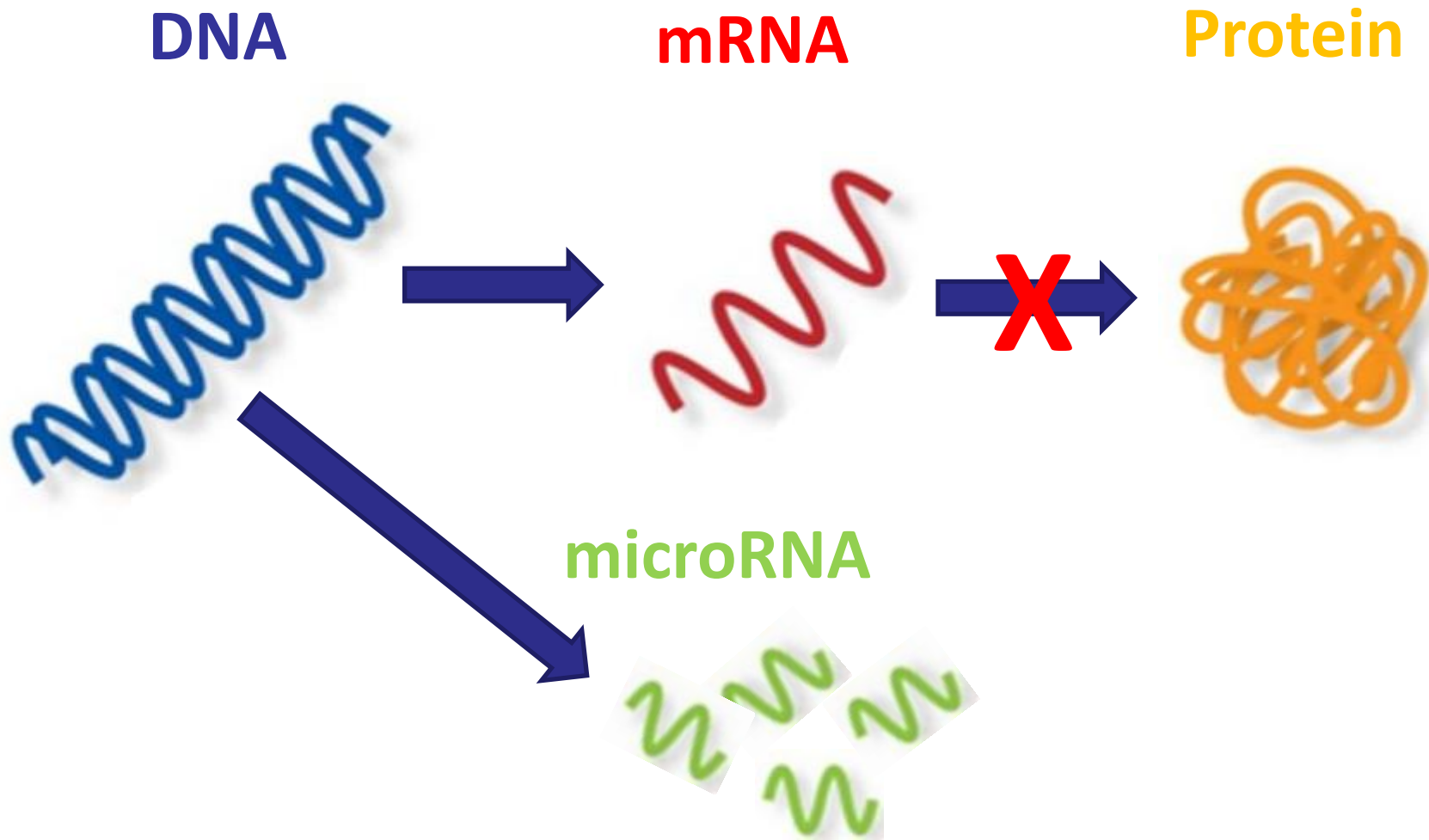
MikroRNA jako biomarker akutního infarktu myokardu s elevacemi ST úseků

Martin Horváth; Veronika Horváthová; Petr Hájek; Cyril Štěchovský;
Jakub Honěk; Ladislav Šenolt; Josef Veselka



KARDIOLOGICKÁ KLINIKA
2. LF UK a FN MOTOL

Genová exprese



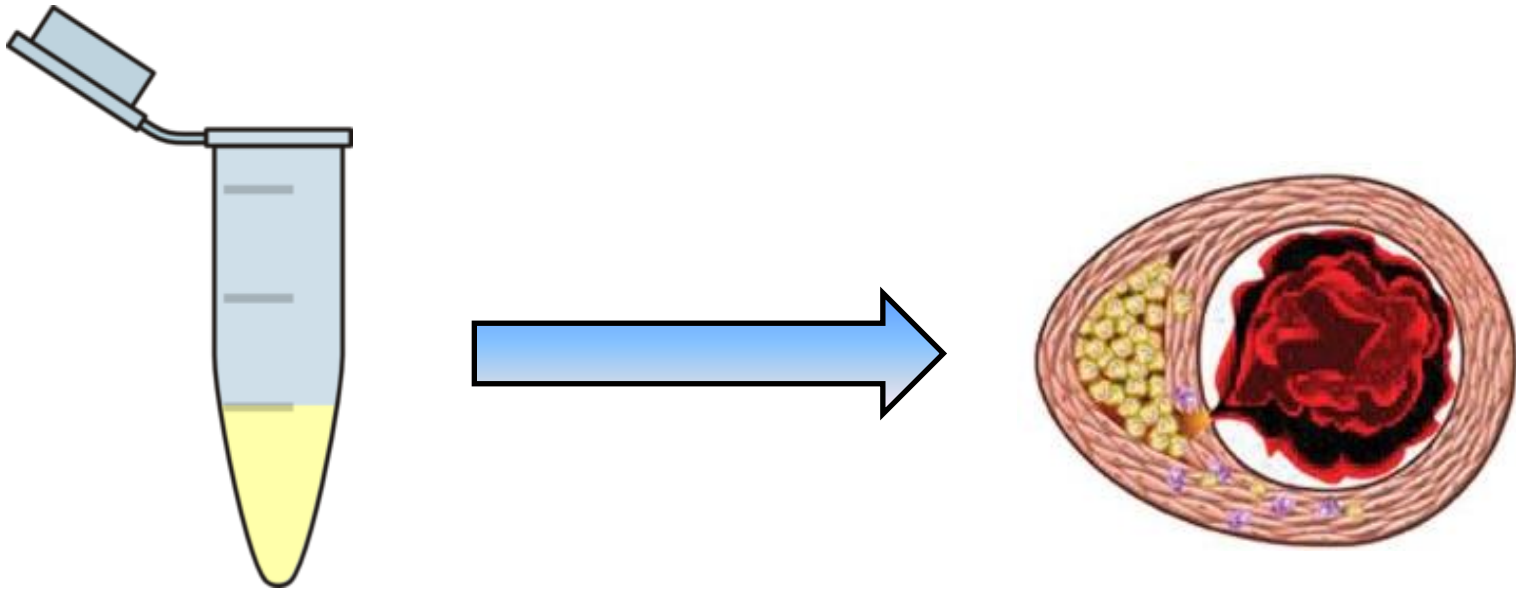


- Proliferace, diferenciace, metabolismus, apoptóza atd.
- Role v onkogenezi, u zánětlivých a KV onemocnění
- Vysoká exprese v kardiovaskulárním systému
- **Cíl terapie**
- **Biomarker** (stabilní molekuly, tkáňově specifické, možnost citlivé detekce pomocí qPCR)



Cíl pilotní studie

Identifikovat **mikroRNA** jako **biomarker** pacientů
s infarktem myokardu s elevacemi ST úseků.



Metodika

- Celkem **60 pacientů**

1) Akutní infarkt myokardu s elevacemi ST úseků (**STEMI, = 20**)

- Konsekutivní pacienti se symptomy myokardiální ischemie a významnými elevacemi ST segmentů dle definice ESC guidelines

2) Stabilní ischemická choroba srdeční (**ICHS, = 20**)

- Pacienti se stabilní anginou pectoris a minimálně jednou významnou koronární stenózou

3) Negativní koronární angiogram (**NK, = 20**)

- Pacienti hospitalizovaní plánovaně k provedení klinicky indikované koronární angiografie, u kterých byla zjištěna normální koronární angiografie



Charakteristika souboru

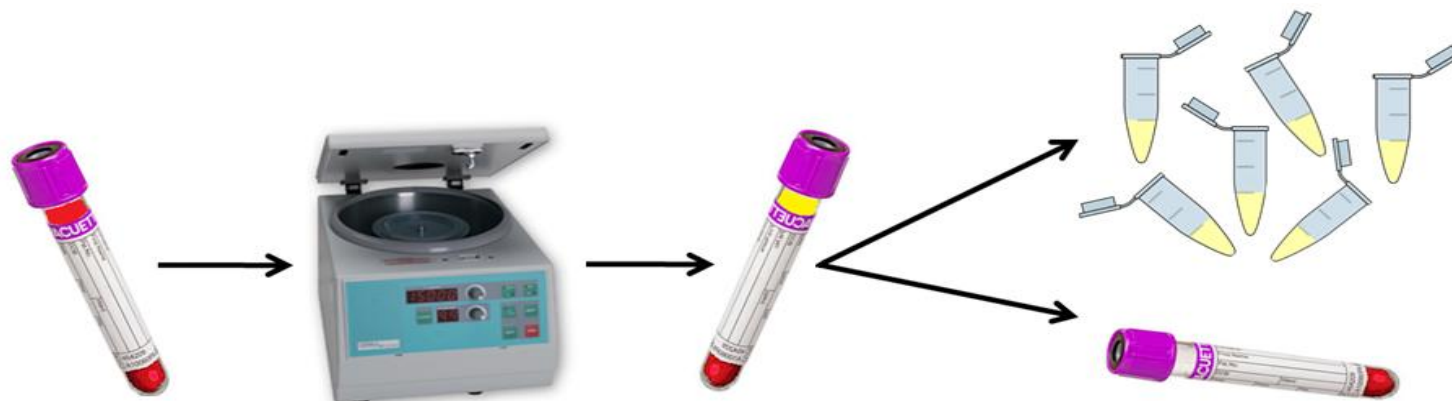
	STEMI	ICHS	NK	
Pohlaví (muži) - N (%)	17 (85)	13 (65)	11 (55)	p= 0,066
Věk (průměr ±SD)	66,1 (±9,5)	65,2 (±9,5)	57,6 (±9,5)	p= 0,059
BMI (průměr ±SD)	29,6 (±6.8)	30,1 (± 4,7)	29,3 (±4,6)	p= 0,901
Arteriální hypertenze - N (%)	12 (60)	17 (85)	13 (65)	P= 0,189
Dyslipidemie - N (%)	6 (30)	15 (75)	11 (55)	p= 0,017
Diabetes mellitus - N (%)	8 (40)	9 (45)	3 (15)	p= 0,098
Kouření - N (%)	13 (65)	11 (55)	5 (15)	p= 0,031
Pozitivní RA - N (%)	7 (35)	5 (25)	6 (30)	p= 0,788
CMP, TIA v anamnéze - N (%)	1 (5)	2 (10)	1 (5)	p= 0,765
Statin - N (%)	2 (10)	14 (70)	11 (55)	p< 0,001
ASA - N (%)	11 (55)	17 (85)	13 (65)	p= 0,116
Clopidogrel - N (%)	11 (55)	10 (50)	1 (5)	p< 0,0001



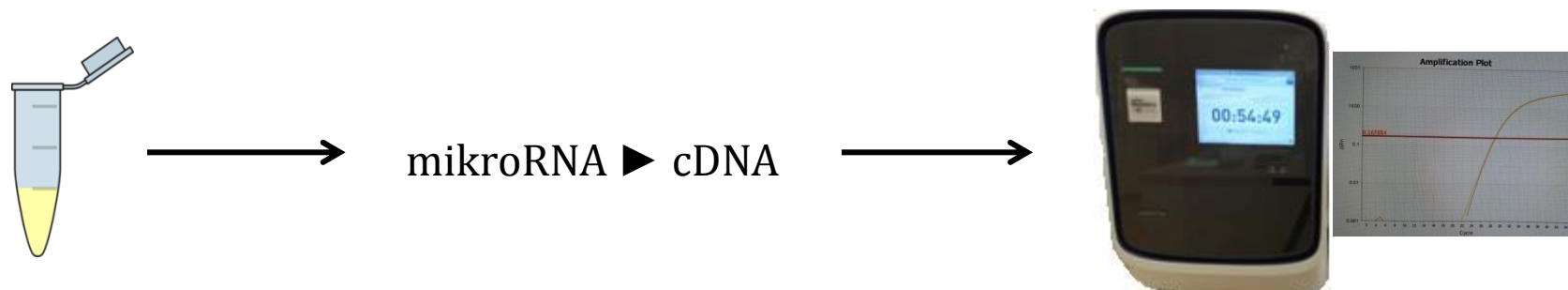


Metodika

1)



2)



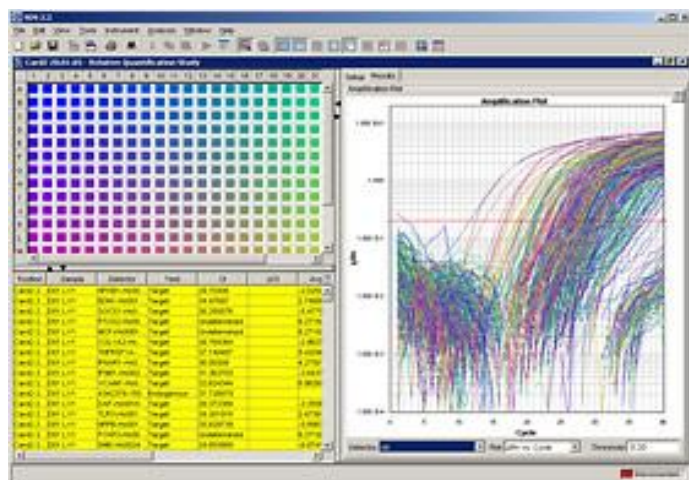
Pilotní fáze

4 STEMI

X

4 NK

Screening 754 mikroRNA pomocí TaqMan Array
Human microRNA kareť (Applied Biosystems).



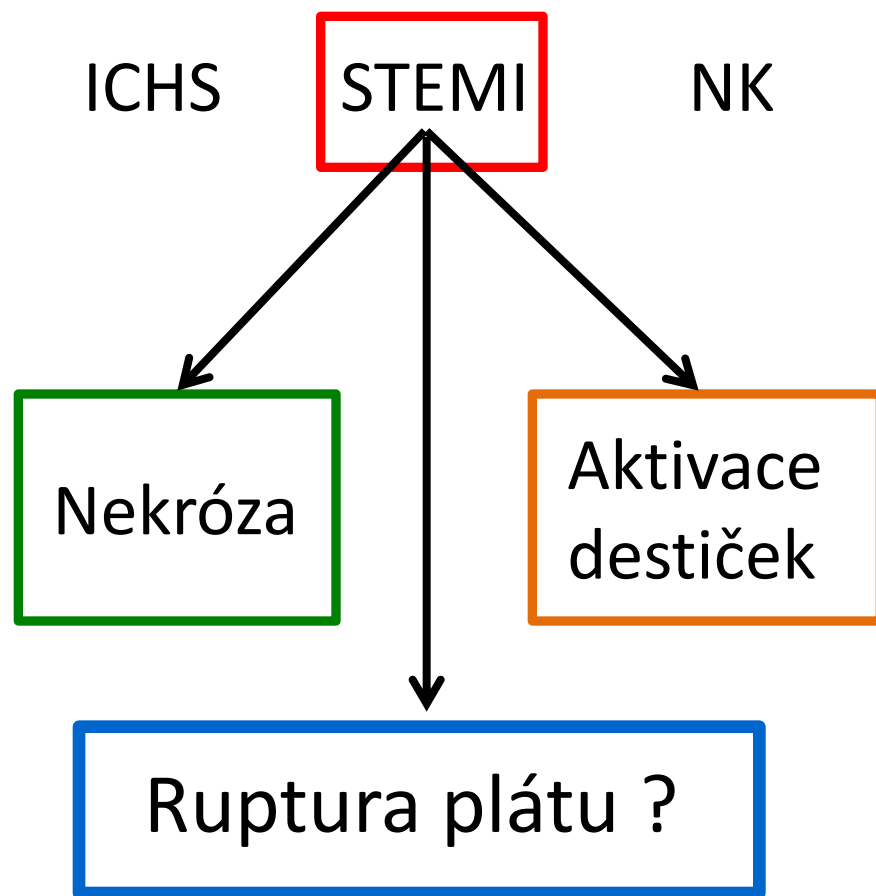
Vybrané mikroRNA

Kontrolní mikroRNA

- **MikroRNA v literatuře asociované s AKS**
 - miR-145 (4,70-krát zvýšená u STEMI vs. NK)
 - miR-24 (4,28-krát zvýšená u STEMI vs. NK)
 - miR-323-3p (2,08-krát zvýšená u STEMI vs. NK)
 - miR-146a (5,95-krát zvýšená u STEMI vs. NK)
 - miR-155 (2,15-krát zvýšená u STEMI vs. NK)
- **MikroRNA asociované s nekrózou myokardu**
 - miR-208a (vybrána empiricky dle literatury)
 - miR-499 (vybrána empiricky dle literatury)
- **MikroRNA asociované s aktivací destiček**
 - miR-191 (5,25-krát zvýšená u STEMI vs. NK)
 - miR-223 (5,02-krát zvýšená u STEMI vs. NK)

Studijní mikroRNA

- **Nové dle TLDA**
 - miR-331 (6,45-krát zvýšená u STEMI vs. NK)
 - miR-518d (14,46-krát snižena u STEMI vs. NK)
 - miR-151-3p (2,03-krát zvýšená u STEMI vs. NK)



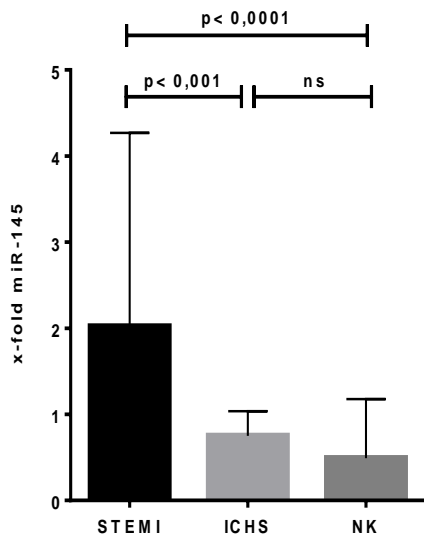
Výsledky



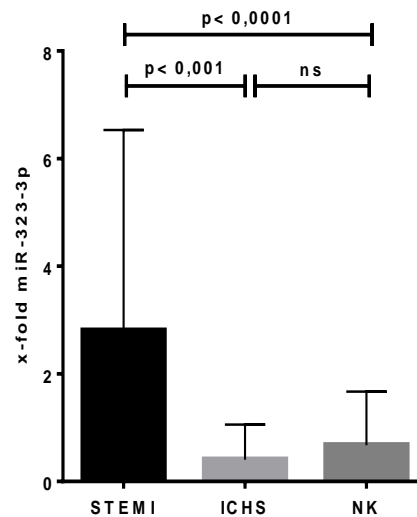
Asociace s akutním koronárním syndromem

- Expze dle předpokladu zvýšena statisticky signifikantně u STEMI ve srovnání jak s NK, tak i s ICHS.
- ~~MikroRNA-155 se neexprimovala u žádné skupiny.~~

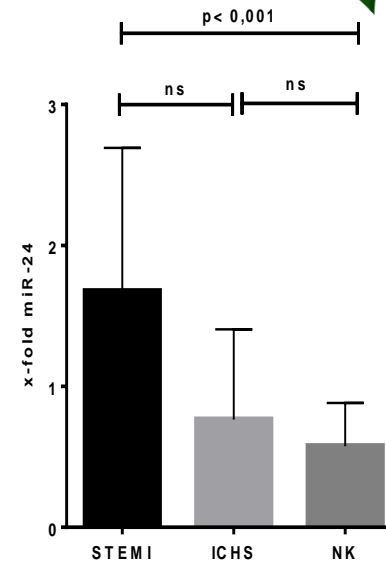
miR-145



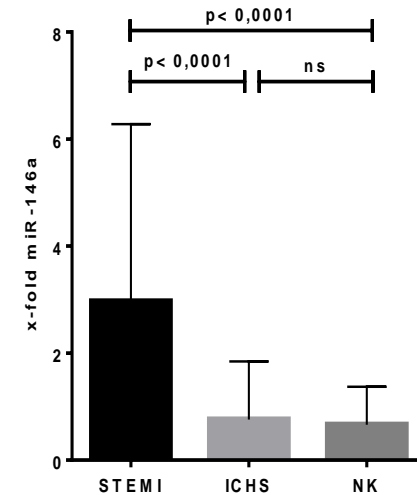
miR-323-3p



miR-24

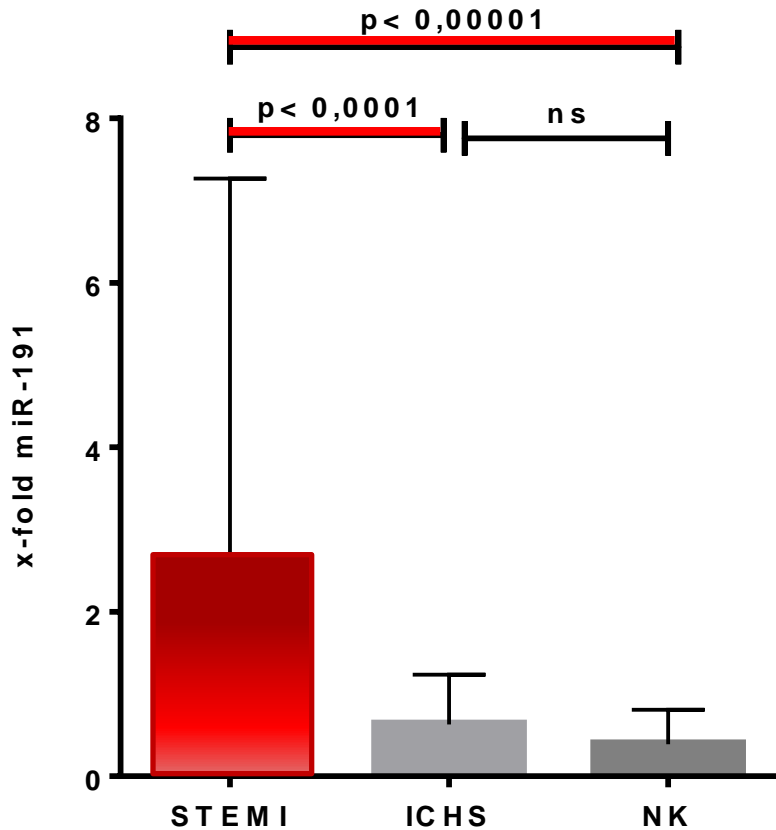


miR-146a

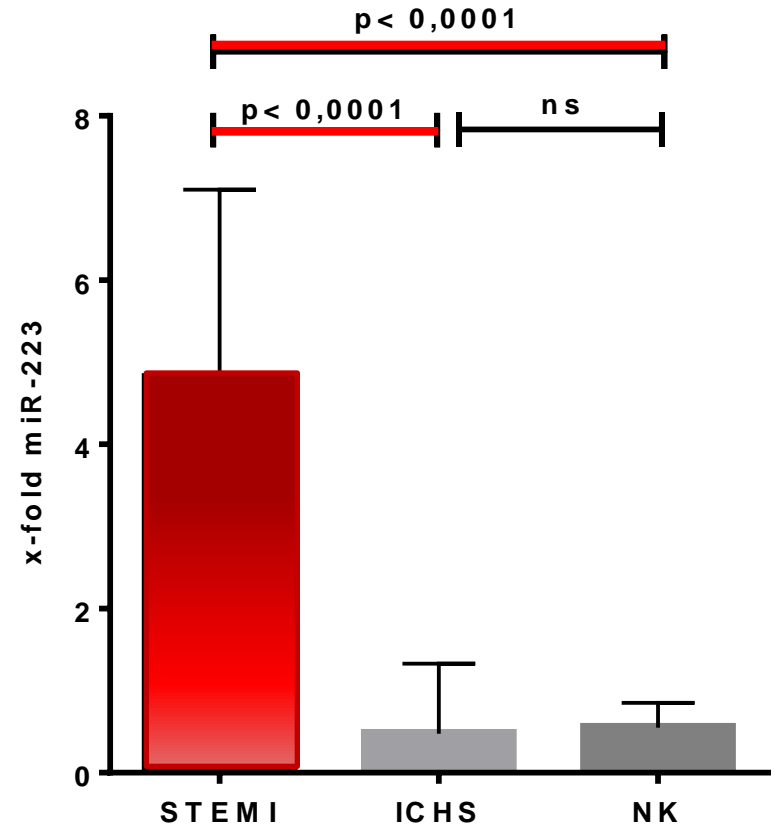


Asociace s aktivací destiček (miR-191, miR-223)

miR-191



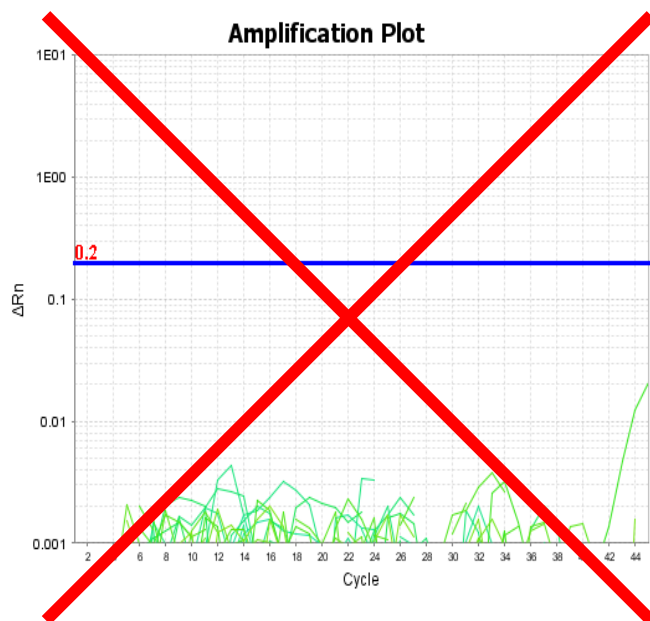
miR-223



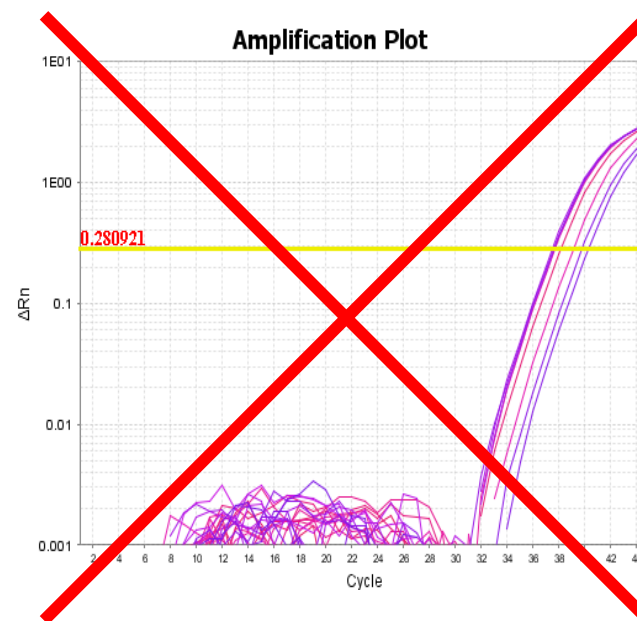
Asociace s nekrózou myokardu (miR-208 a miR-499)

Ani jedna se ve skupinách neexprimovala

miR-208 - žádná amplifikace



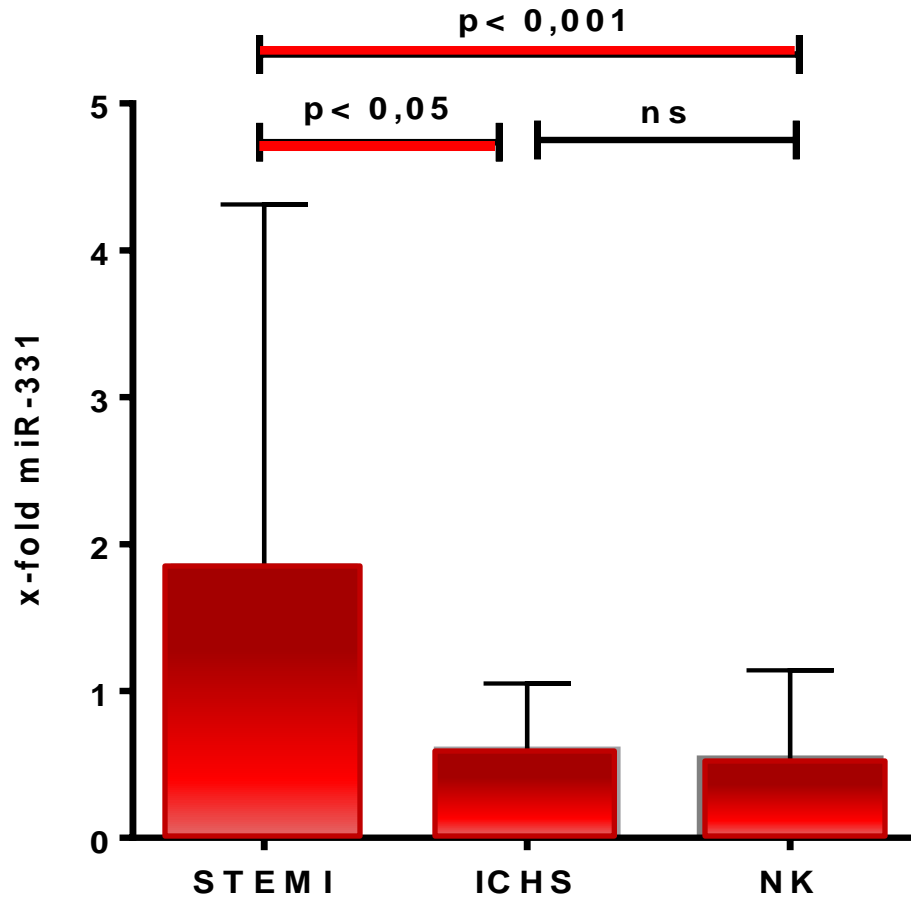
miR-499 - nízká amplifikace >35 Ct



Medián hsTnI 107,6 ng/l
(cut-off pro IM – 342 M, 156 Ž)

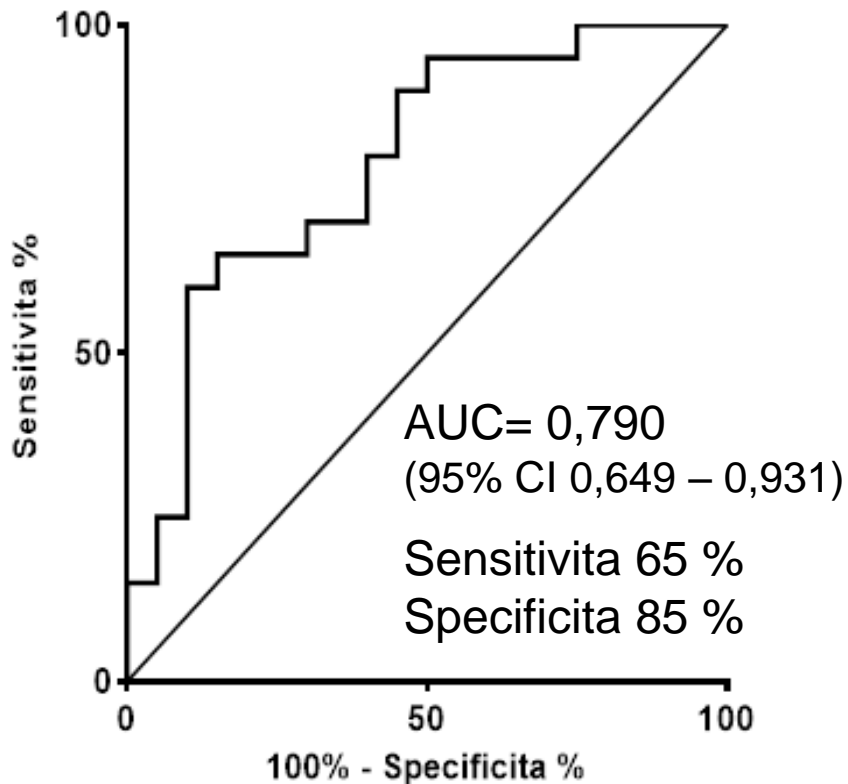


Studijní miR (miR-331)

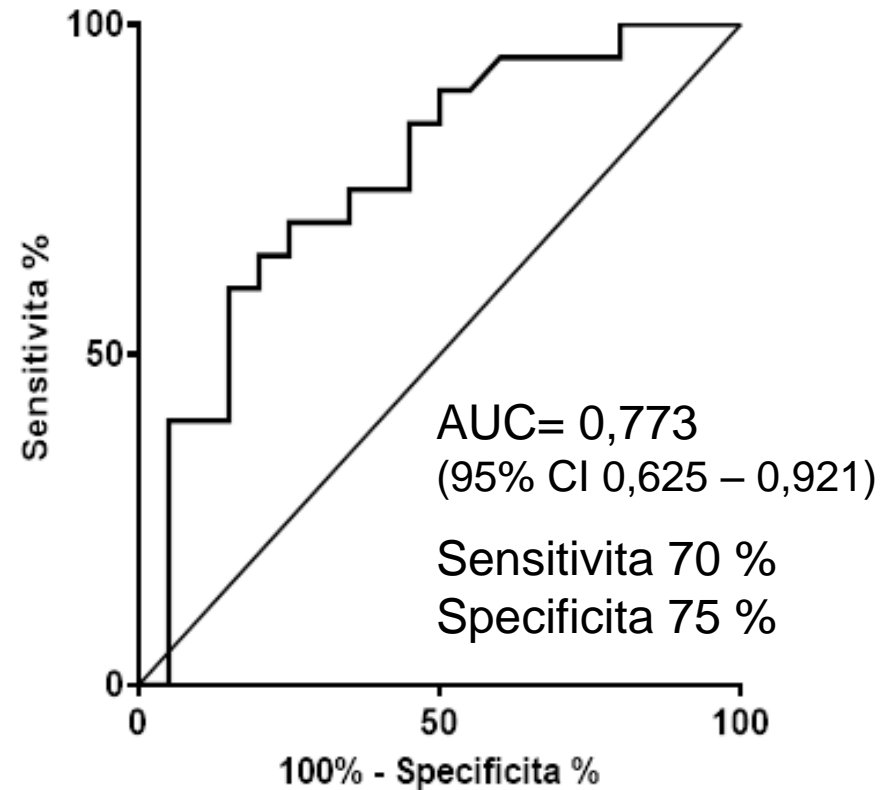


ROC analýza (miR-331)

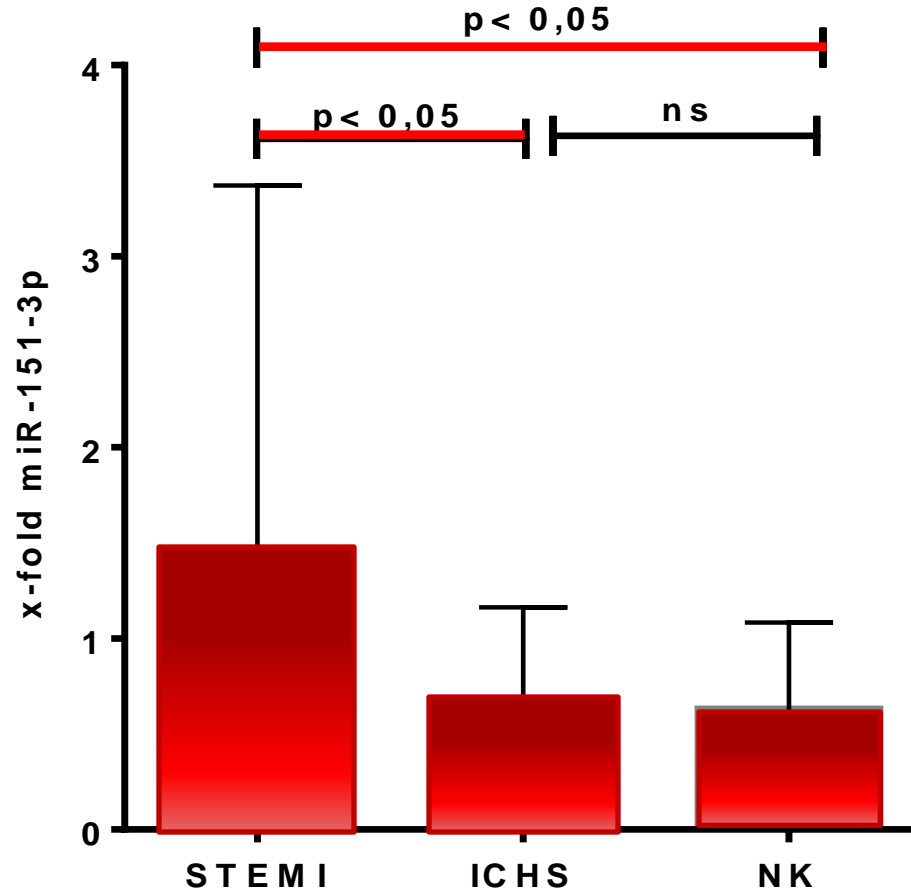
STEMI vs. NK



STEMI vs. ICHS

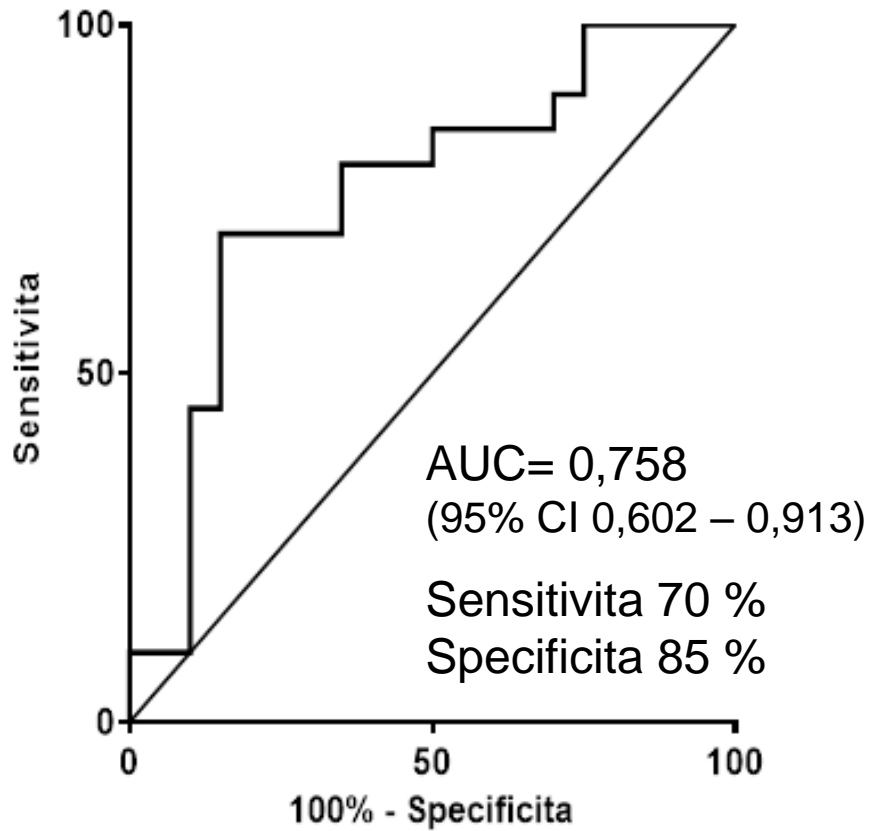


Studijní miR (miR-151-3p)

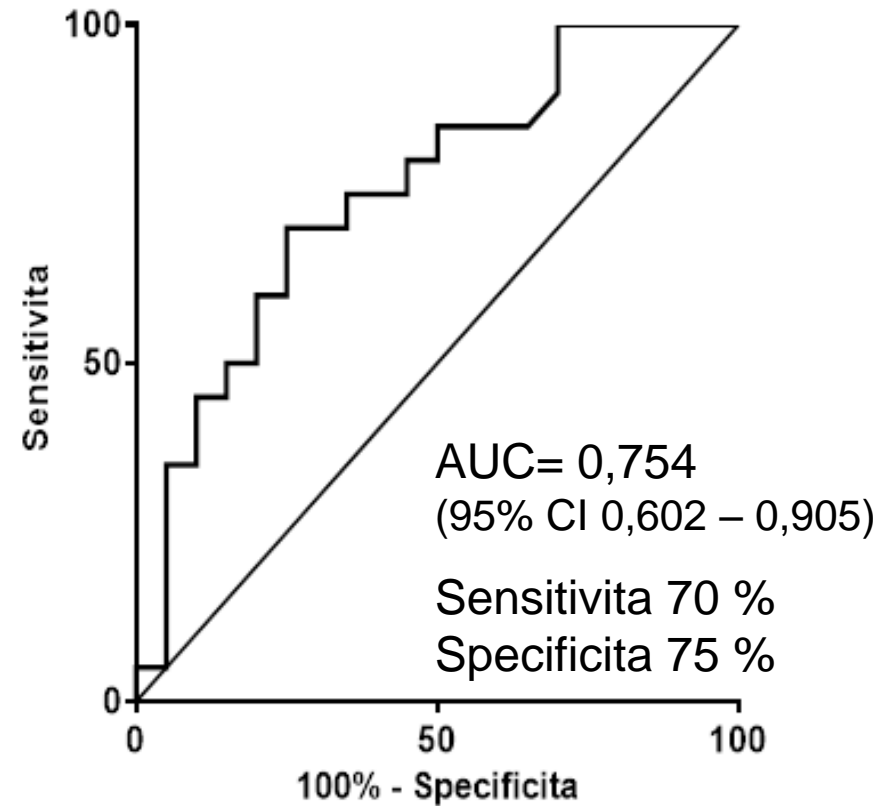


ROC analýza (miR-151-3p)

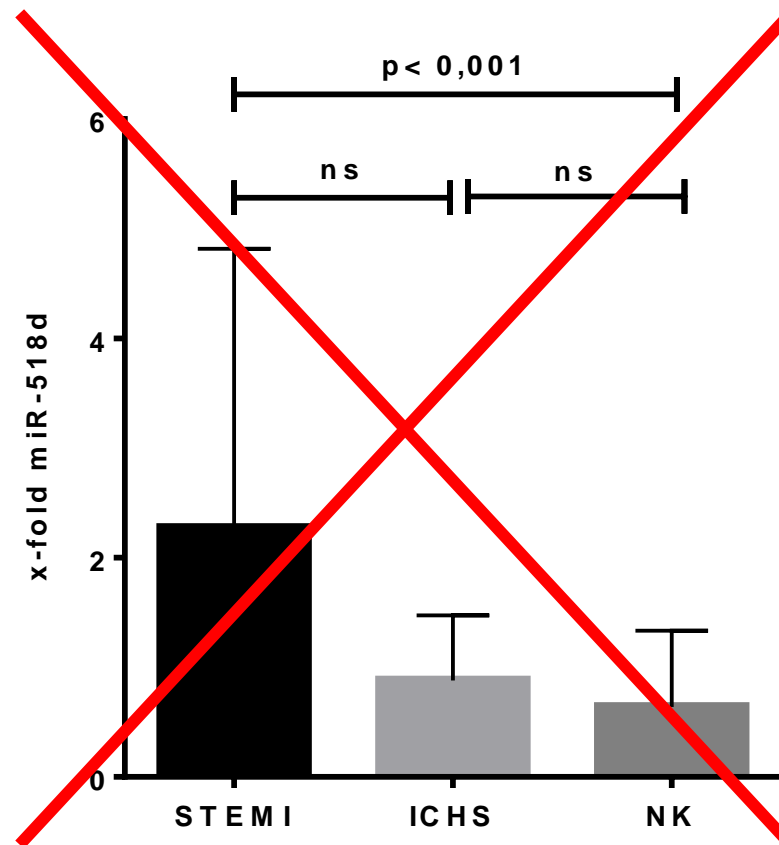
STEMI vs. NK



STEMI vs. ICHS



Studijní miR (miR-518d)



Příliš nízké exprese ve vzorcích (> 35 cyklus) > nevhodné pro použití jako biomarkeru



Diskuse

1. MiR-331 a miR-151-3p s uspokojivou senzitivitou a specificitou odlišovaly pacienty se STEMI od obou kontrolních skupin.
2. Expres miR-331 a miR-151-3p není zvýšena u pacientů se stabilní ICHS ve srovnání s NK. Jedná se tedy pravděpodobně o **markery AKS**.
3. Asociace miR-331 a miR-151-3p s kardiovaskulárním systémem **doposud nebyla v literatuře popsána**.
4. Známé biomarkery nekrózy myokardu byly u všech pacientů negativní. Jedním z možných vysvětlení elevace miR u STEMI je jejich vyplavení z rupturovaného vulnerabilního aterosklerotického plátu.
5. Tuto hypotézu plánujeme potvrdit v dalších studiích především korelací exprese studovaných miR s nálezem vulnerabilního plátu pomocí invazivních zobrazovacích metod (NIRS-IVUS, OCT).



Závěr

Naše výsledky prokazují signifikantní zvýšení studovaných markerů (miR-331 a miR-151-3p) u pacientů v časně fázi rozvoje STEMI.





Děkuji za pozornost



KARDIOLOGICKÁ KLINIKA
2. LF UK a FN MOTOL