



Резюме на проект по Фонд „Наука“ № 19007 – Конкурсна сесия 2019:

„Сърдечна увреда при млади пациенти с бета таласемия майор“

Ръководител: Проф. д-р Валерия Игнатова Калева, дм

Таласемиите са група наследствени заболявания, характеризиращи се с намалена или липсваща синтеза на една или повече от нормалните глобинови вериги и изискват доживотни хемотрансфузии. С течение на времето настъпват усложнения, дължащи се на отлагането на желязо във вътрешните органи с развитие на хронична хемохроматоза и засягане на сърцето, черния дроб и жлезите с вътрешна секреция. Водещите сърдечни усложнения – таласемична кардиопатия и ритъмни нарушения клинично не се изявяват в детска възраст при прилагане на съвременно лечение. Въпреки това налице са доказателства, които потвърждават, че на фона на редовно провеждана хелаторна терапия, отлагането на желязо в миокарда започва още от ранна възраст. По литературни данни до 11,4% от децата до 10 г. възраст вече имат желязно обременяване на сърцето. Българско изследване на сърдечната функция при деца с бета-таласемия майор (БТМ), проведено през 2011 г., показва миокардно желязно обременяване при 21,4%. Именно по тази причина откриването на ранните белези на миокардна увреда, преди появата на клиничните симптоми е от решаващо значение за осигуряването на по-добра грижа и пълноценен живот на пациентите.

МикроРНКите представляват малки некодиращи молекули РНК, които притежават потенциал да се превърнат в биомаркери за редица сърдечни заболявания. Проучванията върху тях на този етап са все още в сферата на научните изследвания, включително и в нашата страна.

Основната заложена хипотеза в настоящото изследване, която изследователите си поставиха, е наличието на субклинична миокардна увреда при асимптомни млади пациенти с бета-таласемия майор като резултат от вторичната хемохроматоза. Целта на изследването беше да се открие има ли белези на ранна миокардна увреда, както и времето на тяхната поява посредством използването на нови ехокардиографски техники – тъканен доплер, стрейн и стрейн реит и някои специфични микроРНКи. Основните работни методи бяха образни (ехокардиографско изследване, ядреномагнитен резонанс (МРТ) на сърце) и лабораторни (маркери за желязен свръхтовар и микроРНКи).

Изследването е проспективно по дизайн и обхвана общо 50 лица, от които 27 пациента с БТМ (13 момичета и 14 момчета) на средна възраст от 15,14 г. ($SD \pm 5,83$) и 23 лица – здрави контроли, съответстващи по пол и възраст. Изследването стартира през 2019 г. след получаване на разрешение от Комисията по етика на научните изследвания към Медицински университет-Варна с Решение № 84 от дата 27.06.2019 г.

и обхвана периода юли 2019 – юни 2022 г. Настоящото проучване беше одобрено и финансирано от Фонд Наука по проект № 19007.

Постигнатите **резултати** от изследването на специфичните за сърдечна увреда микроРНКи бяха следните:

- ❖ При изследването на микроРНК-1 (RQ has-miR-1-3p) се установи, че тя се експресира само при 7 от пациентите (25,9%) и при 9 от здравите контроли;
- ❖ В серума на всички от изследваните лица се установиха микроРНК-21 (RQ has-miR-21-5p) и микроРНК-29 (RQ has-miR-29b-3p), но без да се отчетат сигнификантни различия ($p=0.3635$ и съответно $p=0.4307$);
- ❖ МикроРНК-30 (RQ has-miR-30a-5p) се измери значително по-ниско при пациентите в сравнение със здравите контроли, съответно с $p=0.0298$;
- ❖ В серума на пациентите се експресира сигнификантно по-голямо количество от микроРНК-150 (RQ has-miR-150-5p) в сравнение със здравите лица с ниво на значимост $p<0.0001$.

По литературни данни RQ has-miR-30a-5p участва в процесите на сърдечно фиброзиране. При развитие на патологично сърдечно ремоделиране нейната експресия е понижена. Резултатите от изследването при пациентите показва сигнификантно по-ниска експресия на тази микроРНКа в сравнение със здравите контроли. При анализиране на съществуващите към момента научни данни, тази микроРНКа не е специфична за самото заболяване бета-таласемия майор и при нормални обстоятелства не се експресира в серума на пациентите. Това показва, че променената експресия би могла да е предвестник на бъдещо сърдечно ремоделиране.

При настоящото изследване в серума на пациентите се регистрира значително по-голямо количество от RQ has-miR-150-5p в сравнение със здравите контроли, за която има данни, че превъзхожда NT-proBNP за предсказване на лявокамерно ремоделиране. Но за разлика от RQ has-miR-30a-5p, RQ has-miR-150-5p е специфична за самото заболяване бета-таласемия майор, като осъществява няколко функции: потиска алфа-глобиновата експресия и осъществява контрол върху еритроидните прогениторни клетки, като в хода на еритропоезата нейната експресия намалява. Т.е. повишеното количество на RQ has-miR-150-5p при изследваните от нас пациенти би могло да се дължи както на нейният ефект на потискане на еритропоезата, така би могло и да предвещава бъдещи сърдечни усложнения.

Резултатите в настоящото изследване на микроРНКи при деца и млади пациенти с бета-таласемия майор представят допълнителна информация за ролята им за самото заболяване, но и за процесите на бъдещи сърдечни усложнения. Имайки предвид предписаната потенциална роля на микроРНКите за биомаркери на сърдечна увреда, е възможно променената експресия на RQ has-miR-30a-5p и RQ has-miR-150-5p да е предвестник на бъдещо сърдечно ремоделиране, преди настъпилите клинични и образни доказателства за това.

Научните приноси на настоящият проект са следните:

- ❖ За първи път в България се изследват специфични микроРНКи, асоциирани с миокардна увреда при млади пациенти с бета-таласемия майор и се оценява тяхната диагностична и прогностична роля в сърдечната увреда;
- ❖ RQ has-miR-30a-5p може да е предвестник на бъдещо сърдечно ремоделиране при пациенти с бета-таласемия майор;
- ❖ Повишеното количество на RQ has-miR-150-5p би могло да се дължи, както на нейният ефект на потискане на еритропоезата, така и би могло да предвещава бъдещи сърдечни усложнения;
- ❖ Като част от проекта се извърши оценка се сърдечната функция на деца и млади хора с бета-таласемия, използвайки нови техники за миокардна деформация – стрейн и стрейн рейт. До този момент подобно изследване в България не е извършвано. Литературните данни за тази популация и извън страната по отношение на конкретните техники са все още оскъдни;
- ❖ Оцени се диагностичната стойност на тъканния доплер, стрейн и стрейн рейт ехокардиографски методики като предиктор на миокардна увреда при асимптомни млади пациенти с бета-таласемия майор;
- ❖ Ще се създаде алгоритъм за приложение на иновативни, неинвазивни ехокардиографски методики за диагностика и проследяване на сърдечно-съдовият статус при пациентите с бета-таласемия майор от най-ранна възраст.