

Ocena płytkowych pęcherzyków zewnątrzkomórkowych oraz wybranych miRNA związanych z aktywnością płytek krwi i ich zależności z reaktywnością płytek krwi oraz zmianami w czasie u pacjentów z ostrym udarem niedokrwiennym.

Udar jest drugą najczęstszą izolowaną przyczyną śmierci w Europie i powoduje prawie 1.1 miliona zgonów rocznie. Ostry udar niedokrwienny mózgu (*ang. acute ischemic stroke, AIS*) charakteryzuje się upośledzeniem krążenia krwi, co w efekcie prowadzi do nieodwracalnego uszkodzenia tkanki mózgu oraz zaburzeń neurologicznych. Istnieją dwa zasadnicze mechanizmy powstania udaru niedokrwiennego mózgu wynikające z powstania zakrzepu lub zatoru w łożysku naczyniowym. Ostry udar niedokrwienny związany z zakrzepem jest wynikiem jego powstania w obrębie tkanki mózgowej, natomiast źródło zatoru znajduje się w krążeniu obwodowym skąd ze strumieniem krwi dociera do mózgu. Około 50% przypadków ostrych udarów mózgu powstaje na podłożu zakrzepowym, a coraz więcej dowodów przemawia za rolą zmian miażdżycowych w wystąpieniu tego typu udaru niedokrwiennego. Płytki krwi odgrywają kluczową rolę w zachowaniu hemostazy naczyniowej, rozwoju stanu zapalnego oraz powstaniu miażdżycy. Ma to szczególne znaczenie w patogenezie AIS na podłożu choroby dużych naczyń, gdzie dochodzi do nasilenia tego procesu w wyniku pęknięcia blaszki miażdżycowej. Z tego względu wiarygodne pomiary reaktywności płytek krwi mogą mieć olbrzymie znaczenie w ostrej fazie udaru niedokrwiennego mózgu w celu rozpoznania wstępnego etapu aktywacji płytek oraz jej progresji.

W naszym badaniu określimy reaktywność płytek krwi za pomocą metod laboratoryjnych w różnych punktach czasowych w celu oceny zmian w czasie. Ponadto, w celu określenia przydatności nowych cząsteczek jako biomarkerów aktywacji płytek krwi w populacji pacjentów z udarem niedokrwiennym ocenimy **płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe** (*ang. platelet-derived extracellular vesicles, PEVs*) oraz wybrane **mikroRNA** (miRNA). Aktywowane płytki krwi uwalniają fragmenty swojej błony zewnątrzkomórkowej, które tworzą płytkowe pęcherzyki zewnątrzkomórkowe zwane PEV. PEV są kulistymi tworami otoczonymi błoną fosfolipidową, która gromadzi komponenty cytoplazmatyczne takie jak białka i lipidy, przekaźniki drugorzędowe, informacje genetyczne i prezentuje specyficzne białka otrzymane z macierzystej płytki. Białka, które są eksponowane na PEV pełnią rolę swoistej „etykiety” w celu ustalenia ich pochodzenia i znalezienia komórek docelowych. MikroRNA (miRNA) to małe, niekodujące cząsteczki RNA odpowiedzialne za post-transkrypcyjną regulację ekspresji genów. Ostatnie badania wykazały, że płytki zawierają znaczne ilości miRNA, którego nieprawidłową ekspresję w ludzkich płytkach krwi zaobserwowano w związku z występowaniem stanu zapalnego, progresji zmian miażdżycowych oraz innych procesach związanych z aktywacją płytek krwi. MiRNA wydzielane przez płytki budzi obecnie duże zainteresowanie wśród naukowców poszukujących nowych biomarkerów związanych z różnymi stanami patologicznymi.

MiRNA oraz PEV są podstawowymi cząsteczkami komunikacji międzykomórkowej przez co uczestniczą w reakcji zapalnej, aktywacji komórek, ich przetrwaniu oraz apoptozie, funkcji śródbłonna, remodelingu naczyń oraz angiogenezie, które przyspieszają rozwój chorób układu sercowo-naczyniowego. Z tego względu cząsteczki te znalazły zainteresowanie jako potencjalne biomarkery diagnostyczne, prognostyczne oraz pozwalające na monitorowanie leczenia chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym udaru niedokrwiennego mózgu. Pomimo wielu prób wykorzystania PEV i krążącego miRNA jako biomarkerów u pacjentów z udarem niedokrwiennym, dotychczasowe badania nie pozwoliły wyciągnąć znaczących wniosków odnośnie przydatności klinicznej tych parametrów w tej populacji. **Zgodnie z naszą wiedzą, brak jest badań oceniających jednocześnie dynamikę zmian tych cząsteczek w połączeniu z oceną reaktywności płytek krwi w u pacjentów z AIS na podłożu choroby dużych naczyń.** Wierzimy, że nasze badania dostarczą wiedzy o podłożu molekularnym AIS, kluczowej do wykorzystania PEV i miRNA jako nowych biomarkerów w tej populacji pacjentów.