

Poznanie genetycznych i epigenetycznych podstaw skurczu naczyń mózgowych u chorych po tętniakowym krwotoku podpajęczynówkowym

Streszczenie popularnonaukowe

Wstęp: Tętniaki tętnic mózgowych stanowią najczęstszą patologię naczyniową mózgu i mogą być zaobserwowane u 5% populacji. Ich pęknięcie prowadzi do najbardziej niebezpiecznego podtypu udaru. Zagrożający życiu krwotok z tętniaka to 80% wszystkich samoistnych krwawień podpajęczynowych. Takie krwawienie bywa dewastujące, gdyż 10-15% osób umiera natychmiast na miejscu zdarzenia. Ci, którzy przeżyją, w połowie przypadków mają istotne ubytki neurologiczne i dodatkowo narażeni są na skurcz naczyniowy, zwany też wazospazmem. Wazospazm to patologiczne zwężenie światła naczynia potencjalnie mogące skutkować niewystarczającym dopływem krwi do tkanki mózgowej, a w rezultacie pogorszeniem neurologicznym lub śmiercią. Globalny i regionalny aspekt socjoekonomiczny tych zjawisk jest o tyle istotny, iż większość chorych jest przed 55. rokiem życia, a więc wciąż w wieku produkcyjnym. Pomimo starań, genetyczne i epigenetyczne podstawy skurczu naczyniowego pozostają niejasne.

Cele projektu: Projekt ma na celu poznanie podstawowych teoretycznych związków pomiędzy wariantami genetycznymi w genomie człowieka, statusem metylacji DNA oraz skurczem naczyniowym zobrazowanym w przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej w głównych tętnicach mózgu u pacjentów po krwawieniu podpajęczym z tętniaka.

Opis badań: Pacjenci przyjęci z powodu tętniakowego krwawienia podpajęczego zostaną poddani kwalifikacji pod kątem kryteriów włączenia. Następnie uzyskana zostanie świadoma zgoda na udział w badaniu. W wyszczegółowionych dniach wykonywane będzie nieinwazyjne badanie przepływu krwi w tętnicach mózgowych przy pomocy bezbolesnego przezczaszkowego USG Doppler. W dniach 1.-14. od pacjenta zostanie pobrana niewielka próbka krwi (10ml, ekwiwalent dwóch łyżeczek do herbaty), z której zostanie wyizolowane gDNA. Następnie zostanie ono poddane analizie genetycznej i epigenetycznej. Wykonane zostaną genotypowania polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (SNP) w obrębie całego genomu, a także profilowanie metylacji DNA również w obrębie genomu. Poszukiwane będą podstawowe zależności między zmianami epigenetycznymi DNA oraz ultrasonograficznym przepływem w najważniejszych tętnicach mózgowych. Dane z genotypowania SNP i profilowania metylacji DNA zostaną zintegrowane celem uzyskania unikalnych loci cech ilościowych metylacji (mQTLs). Każda para interakcji SNP-metylacja będzie testowana pod kątem istotności.

Powody podjętej tematyki: Molekularne podstawy skurczu naczyń mózgowych po tętniakowym krwawieniu podpajęczym nie są do końca znane. Jak dotąd, badania koncentrowały się głównie na związku genetyki z klinicznym objawowym wazospazmem a nie z prawdziwym mechanicznym wazospazmem in-vivo. Bardzo niewielka liczba badań (i jak dotąd żadne z europejskich) dotknęły tematyki skurczu naczyniowego in-vivo w kontekście genetyki czy epigenetyki. Co więcej, analiza mQTLs nie została jeszcze przeprowadzona ani razu u chorych z krwawieniem podpajęczym z tętniaka. Jako że jedynym sposobem na zwizualizowanie przepływu w tętnicach i wazospazmu in-vivo pozostają badania obrazowe czasu rzeczywistego (real-time), w projekcie wykorzystana zostanie ultrasonografia przezczaszkowym Dopplerem, gdyż w przeciwieństwie do angiografii jest nieinwazyjna, nie wytwarza promieniowania jonizującego oraz, jak dowiedziono, stanowi odpowiedni surogat do badań genetycznych i epigenetycznych.

Najważniejsze spodziewane efekty: Badanie pozwoli na pogłębienie wiedzy na temat istniejących zależności między polimorfizmami genetycznymi a skurczem naczyniowym, zwłaszcza w populacji europejskiej. Co więcej, profilowanie metylacji DNA pozwoli na poznanie tła epigenetycznego dla patologicznie zmienionego przepływu krwi w naczyniach mózgowych u pacjentów po krwawieniu podpajęczym z pękniętego tętniaka. Badanie pozwoli na poznanie i wyodrębnienie poszczególnych genów, których określony stopień metylacji jest powiązany z ultrasonograficznym skurczem naczyniowym. Bioinformatyczne zsyntezowanie nowych danych z genotypowania SNP i profilowania metylacji DNA pozwoli na wytypowanie unikalnych mQTLs mogących dostarczyć zupełnie nowych danych dla molekularnych przyczyn i mechanizmu wazospazmu. Wiedza zdobyta w tym badaniu podstawowym pozwoli na zaprojektowanie w przyszłości badań aplikacyjnych, rozwojowych, a potem wdrożeniowych, w których poznane zmiany genetyczne, epigenetyczne i ich interakcje będą mogły potencjalnie stanowić cel bioinżynierii genetycznej próbując zapobiec lub leczyć skurcz naczyniowy po tętniakowym krwotoku podpajęczym.