

ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΔΙΔΑΚΤΩΡ

Θωμάς Π. Θωμόπουλος, Καρδιολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Ευάγγελος Μανωλόπουλος, Καθηγητής Φαρμακολογίας, Φαρμακογονιδιωματικής και Ιατρικής Ακριβείας**
2. **Δημήτριος Τζιακάς, Καθηγητής Καρδιολογίας**
3. **Κωνσταντίνος Πάντος, Καθηγητής Φαρμακολογίας ΕΚΠΑ**

ΤΙΤΛΟΣ ΕΡΕΥΝΑΣ- ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Τα κυκλοφορούντα Micro RNA ως ρυθμιστές της ανταπόκρισης σε από του στόματος αντιπηκτικά στην κολπική μαρμαρυγή: αναζήτηση νέων βιοδεικτών.

Περίληψη

Η κολπική μαρμαρυγή είναι η πιο συχνή αρρυθμία στην κλινική πράξη και ένας από τους κύριους επιβαρυντικούς παράγοντες εγκεφαλικού επεισοδίου και θνησιμότητας που απορρέει από αυτή. Ο σημαντικός ρόλος των από του στόματος αντιπηκτικών φαρμάκων στην πρόληψη του εγκεφαλικού επεισοδίου και της εμβολής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή είναι αποδεδειγμένος. Σήμερα διαφορετικές φαρμακευτικές επιλογές είναι διαθέσιμες. Τα από του στόματος χορηγούμενα αντιπηκτικά φάρμακα, η χορήγηση των οποίων ενδείκνυται στην κολπική μαρμαρυγή, περιλαμβάνουν τα παλαιότερα κουμαρινικά αντιπηκτικά ουαρφαρίνη, ασενοκουμαρόλη και φαινπροκουμόνη, και τα νεότερα αντιπηκτικά. Τα εγκεκριμένα σε Ευρώπη και Ελλάδα νεότερα αντιπηκτικά περιλαμβάνουν τον άμεσο αναστολέα της θρομβίνης νταμπιγκατράνη (PRADAXA) και τους αναστολείς του παράγοντα Χα ριβαροξαμπάνη (XARELTO) και απιξαμπάνη (ELIQUIS).

Για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά, συμπεριλαμβανομένης της ασενοκουμαρόλης που κατά κύριο λόγο χορηγείται στην Ελλάδα, είναι ευρέως γνωστό ότι υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία στην ανταπόκριση και την απαιτούμενη δόση φαρμάκου ανάμεσα στους ασθενείς. Αυτή η ποικιλομορφία επηρεάζεται σημαντικά από τη γενετική σύσταση των ατόμων. Πέραν αυτού, η πιθανή επίδραση επιγενετικών τροποποιήσεων και συγκεκριμένα των κυκλοφορούντων microRNAs (miRNAs) στην ανταπόκριση των από του στόματος αντιπηκτικών, δεν έχει μελετηθεί.

Οι πρωτογενείς στόχοι της παρούσας μελέτης είναι:

1. η μελέτη της διαφορετικής έκφρασης των miRNAs σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που ξεκινούν τώρα θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά και η σύγκρισή της σε κάθε ασθενή ξεχωριστά, αλλά και μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν φάρμακο διαφορετικών κατηγοριών.
2. η διερεύνηση των αλλαγών της έκφρασης των miRNAs σε ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος αντιπηκτική αγωγή τη στιγμή εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών.
3. η δημιουργία και μελέτη των ρυθμιστικών δικτύων «miRNA-mRNA-γονίδια» που σχετίζονται με την από του στόματος αντιπηκτική αγωγή.
4. η ταυτοποίηση των μοριακών μηχανισμών που διέπουν την αντιπηκτικότητα με νεότερα αντιπηκτικά φάρμακα και η ταυτοποίηση πιθανών διαφορών ανάμεσα στα τρία διαφορετικά φάρμακα της κατηγορίας.

Δευτερογενείς στόχοι της μελέτης είναι:

1. η σύγκριση της αλλαγής της βασικής έκφρασης των miRNAs ανάμεσα σε ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή και σε υγιείς.
2. η ταυτοποίηση νέων γενετικών βιοδεικτών που μπορούν να μελετηθούν περαιτέρω ως προς τη συσχέτισή τους με την ανταπόκριση στα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά.
3. η ταυτοποίηση της “κληρονομικότητας που μας διαφεύγει” στην ανταπόκριση στα κουμαρινικά αντιπηκτικά.

Απώτερος στόχος της μελέτης είναι η ταυτοποίηση νέων μηχανισμών δράσης των φαρμάκων και κυκλοφορούντων βιοδεικτών για την παρακολούθηση της θεραπείας με από του στόματος αντιπηκτικά φάρμακα.

Circulating Micro RNAs as regulators of the response to oral anticoagulants in atrial fibrillation: seek of novel biomarkers.

Abstract

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in clinical practice and one of the main aggravating factors of stroke and mortality resulting from it. The important role of oral anticoagulants in the prevention of stroke and embolism in patients with atrial fibrillation has been demonstrated. Different pharmaceutical options are available. Oral anticoagulants, which are indicated for atrial fibrillation, include the older coumarin anticoagulants warfarin, acenocoumarol and phenprocumone, and the newer anticoagulants. Newer anticoagulants approved in Europe and Greece include the direct inhibitor of thrombin dabigatran (PRADAXA) and the inhibitors of Xa ribaroxaban (XARELTO) and apixaban (ELIQUIS).

For coumarin anticoagulants, including acenocoumarol, which is mainly administered in Greece, it is widely known that there is great diversity in response and the required dose of medication among patients. This diversity is greatly influenced by the genetic makeup of individuals. In addition, the potential effect of epigenetic modifications, and in particular of circulating microRNAs (miRNAs) on the response of oral anticoagulants, has not been studied.

The primary objectives of this study are:

1. to study the differential expression of miRNAs in patients with non-valvular atrial fibrillation who are now starting treatment with oral anticoagulants and its comparison in each patient individually, but also among patients receiving medication of different categories.
2. to investigate changes in the expression of miRNAs in patients receiving oral anticoagulant therapy at the time of adverse events.
3. to study the “miRNA-mRNA-genes” regulatory networks related to oral anticoagulant therapy.
4. to identify the molecular mechanisms that govern anticoagulation with newer anticoagulants and find possible differences between the three drugs.

Secondary objectives of the study are:

1. the comparison of the change in baseline expression of miRNAs between patients with non-valvular atrial fibrillation and in healthy ones.

2. the identification of new genetic biomarkers that can be further studied in relation to their response to newer oral anticoagulants.
3. the identification of the "missing heritability" in response to coumarin anticoagulants.

The ultimate goal of the study is to identify new mechanisms of action of drugs and circulating biomarkers in order to monitor treatment with oral anticoagulants.

