

7. STRESZCZENIE

Rozwój chorób sercowo-naczyniowych może być bardziej prawdopodobny w przypadku występowania takich schorzeń jak hyperglikemia, dyslipidemia, otyłość i podwyższone ciśnienie krwi. Czynniki ryzyka mogą stanowić zagrożenie na wiele lat przed wystąpieniem jakichkolwiek objawów klinicznych, co może utrudniać kardiologom skuteczne leczenie. Patogeneza miażdżycy jest wieloczynnikowa i zróżnicowana, obejmując procesy immunologiczne i zapalne oraz mechaniczne uszkodzenia śródbłonna naczyniowego. Jak powszechnie wiadomo, czynniki genetyczne są zaangażowane w rozwój ryzyka, niezależnie od innych czynników modyfikowalnych i niemodyfikowalnych. Monocyty i makrofagi, na których powierzchni znajdują się m.in. receptory zmiatające, takie jak CD36 i inne, odpowiedzialne za wiązanie utlenionych cząstek LDL (ox-LDL) i ich akumulację przez makrofagi, wpływają na patomechanizm miażdżycy. Zrozumienie profili ekspresji i funkcjonalności receptorów w kohortach chorobowych oraz długoterminowa obserwacja pacjentów z CAD może mieć kluczowe znaczenie dla powiązania funkcji receptora CD36 z chorobami sercowo-naczyniowymi. Polimorfizm *CD36* może korelować z modyfikowalnymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Inne badania nad regionem *CD36* kodującym domenę receptora uczestniczącą w wiązaniu i metabolizmie ox-LDL i LCFA pokazują, że u pacjentów z CAD w młodym wieku polimorfizm w genie *CD36* jest związany z ryzykiem zawału mięśnia sercowego w młodszym wieku, większą częstością występowania dysfunkcji rozkurczowej lewej komory lub wyższą masą lewej komory, z mniejszą gęstością i grubością blaszki miażdżycowej. Sugeruje to, że ryzyko niestabilności blaszki miażdżycowej jest czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Polimorfizm genu *CD36* może odgrywać decydującą rolę w powstawaniu i progresji zmian miażdżycowych. Dlatego też obecne badanie miało na celu analizę wartości predykcyjnych wcześniej badanych polimorfizmów w genie *CD36* w 10-letnim okresie obserwacji. Jest to pierwszy opublikowany raport z tak długoterminową

obserwacją pacjentów z CAD. Grupę badaną stanowiło 100 pacjentów (75 mężczyzn, 25 kobiet) hospitalizowanych w Klinice Kardiologii Szpitala Marii Curie w Szczecinie z rozpoznaną chorobą wieńcową. Pierwsze badanie obejmowało mężczyzn w wieku do 50 lat i kobiety w wieku do 55 lat. Aby przeprowadzić długoterminową obserwację, w niniejszym badaniu przebadano tę samą grupę pacjentów, którzy dziesięć lat wcześniej doświadczyli epizodu sercowo-naczyniowego. W badaniu zebrano dane dotyczące stanu zdrowia żyjących pacjentów, w tym dokumentację medyczną dotyczącą hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych, wszelkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w ciągu dziesięciu lat lub zgonów spowodowanych przyczynami sercowo-naczyniowymi. Dodatkowo oceniono u tych pacjentów możliwości oznaczania w osoczu stężenia białek sCD36, PCSK9, VEGF-A i IL6 jako markera zwiększonego ryzyka miażdżycy. Podsumowując, wykazano w obserwacji długoterminowej, że analizowane w niniejszym badaniu warianty *CD36* nie wydają się być związane z ryzykiem wystąpienia CAD w młodym wieku. Brak asocjacji nie rozwiewa wątpliwości co do związku między polimorfizmem genu *CD36* a parametrami postępu miażdżycy przejawiającymi się w kolejnych epizodach sercowo-naczyniowych. Konieczne są dodatkowe badania w celu określenia związku między genem *CD36* a ryzykiem CAD. Kluczowe jest zweryfikowanie tych wyników na większej próbie pacjentów z populacji kaukaskiej. Dodatkowo u osób z chorobą wieńcową rozpoznaną w młodym wieku wyniki wskazują na niezależny od płci związek wysokich osoczowych stężeń sCD36 z działaniem ochronnym przed rozwojem miażdżycy i niektórymi składowymi zespołu metabolicznego. Natomiast osoczowe stężenie białka PCSK9, cytokiny VEGF-A i IL-6 jest tylko w niewielkim stopniu związana ze zwiększonym ryzykiem miażdżycy, a ich oznaczanie nie może być wiarygodnym markerem postępu miażdżycy i stanu naczyń u pacjentów z CAD.

ABSTRACT

The development of cardiovascular disease may be more likely if conditions such as dysglycemia, dyslipidemia, obesity and elevated blood pressure are present. These risk factors can put people at risk years before any clinical symptoms appear, which can make it difficult for cardiologists to treat them effectively. The pathogenesis of atherosclerosis is multifactorial and diverse, involving immune and inflammatory processes and mechanical damage to the vascular endothelium. As is well known, genetic factors are involved in the development of risk, independent of other modifiable and non-modifiable factors. Monocytes and macrophages, on the surface of which there are, among others, scavenger receptors such as CD36 and others, responsible for the binding of oxidized LDL particles (ox-LDL) and their accumulation by macrophages, influence the pathomechanism of atherosclerosis. Understanding the expression profiles and functionality of the receptors in disease cohorts and long-term follow-up of patients with CAD may be crucial for linking CD36 receptor function to cardiovascular disease. *CD36* polymorphisms may correlate with modifiable cardiovascular risk factors. Other studies of the *CD36* region encoding the receptor domain involved in the binding and metabolism of ox-LDL and long-chain fatty acids (LCFAs) show that in CAD patients at a young age, polymorphisms in the *CD36* gene are associated with the risk of myocardial infarction at a younger age, a higher incidence of left ventricular diastolic dysfunction or higher left ventricular mass, with lower plaque density and thickness. This suggests that the risk of atherosclerotic plaque instability is a risk factor for cardiovascular events. The polymorphism of the *CD36* gene may play a critical role in the formation and progression of atherosclerotic lesions. Therefore, the current study aimed to analyze the predictive value of previously studied polymorphisms in the *CD36* gene over a 10-year follow-up period. This is the first published report with such a long-term follow-up of CAD patients. The study group consisted of 100 patients (75 men, 25 women) hospitalized

in the Department of Cardiology at Maria Curie Hospital in Szczecin with diagnosed coronary artery disease. The first study included men aged up to 50 years and women aged up to 55 years. For long-term follow-up, this study examined the same group of patients who had experienced a cardiovascular episode a decade earlier. The study collected data on the health status of living patients, including medical records of hospitalizations for cardiovascular disease, any cardiovascular events within ten years or deaths from cardiovascular causes. In addition, the feasibility of determining plasma levels of the proteins sCD36, PCSK9, VEGF-A and IL6 as a marker of increased atherosclerosis risk was evaluated in these patients. In conclusion, it has been shown in long-term follow-up that the *CD36* variants analyzed in this study do not appear to be associated with the risk of CAD in young age. The lack of association does not dispel doubts about the relationship between *CD36* gene polymorphisms and parameters of atherosclerosis progression manifested in subsequent cardiovascular episodes. Additional studies are needed to determine the association between the *CD36* gene and CAD risk. It is crucial to verify these findings in a larger sample of Caucasian patients. In addition, in individuals with coronary artery disease diagnosed at a young age, the results indicate a sex-independent association of high plasma concentrations of sCD36 with a protective effect against the development of atherosclerosis and some components of the metabolic syndrome. In contrast, plasma protein levels of PCSK9, the cytokine VEGF-A and IL-6 are only modestly associated with increased risk of atherosclerosis, and their determination cannot be a reliable marker of atherosclerosis progression and vascular status in patients.