Streszczenie pracy doktorskiej mgr Jakuba Siuduta

Promotor: prof. dr hab. Anetta Undas

Temat pracy doktorskiej: ***„Fibrin clot properties and their determinants in patients with aortic stenosis"***

(„Właściwości sieci fibrynowej i czynniki ją determinujące u pacjentów ze stenozą aortalną") – cykl publikacji

Cele

Głównym celem projektu była kompleksowa ocena fenotypu skrzepów fibrynowych oraz zidentyfikowanie nowych czynników odpowiedzialnych za obniżoną sprawność fibrynolizy u pacjentów z AS.

Metody i wyniki

W **publikacji 1** porównano trzy najczęściej spotykane w literaturze metody oceny sprawności fibrynolitycznej w osoczu cytrynianowym. Oceniono wpływ czynników socjodemograficznych oraz laboratoryjnych na czasy lizy skrzepów fibrynowych zmierzonych poszczególnymi metodami. Dodatkowo wyznaczono najsilniejsze determinanty dla wydłużonych czasów lizy. Badanie wykazało, że analizowane metody pomimo mierzenia tego samego parametru, wykazują zależności z różnymi czynnikami, które w różnym stopniu wpływają na wynik pomiaru.

W **publikacji 2** oceniano wpływ oksydacji białek osocza na sprawność fibrynolityczną oraz ich związek z zaawansowaniem AS. W tym celu oznaczono markery oksydacji oraz oceniono sprawność fibrynolityczną dwiema metodami. Dowiedziono, że wyższy poziom stresu oksydacyjnego, wyrażony poprzez markery oksydacji, jest związany z bardziej zaawansowanym stadium choroby oraz z upośledzoną fibrynolizą u pacjentów z AS. Pacjenci z najwyższym poziomem oksydacji białek osocza charakteryzowali się skrzepami fibrynowymi złożonymi z cieńszych, bardziej zbitych a tym samym trudniejszych do rozpuszczenia włókien fibryny. Oba markery oksydacji okazały się istotnymi determinantami obniżonej skuteczności lizy skrzepów fibrynowych.

W **publikacji 3** oceniono rolę lipidów i triglicerydów oraz ich białkowych części zwanych apolipoproteinami na sprawność fibrynolityczną ocenioną za pomocą trzech metod w osoczu cytrynianowym. Wykazano, że apolipoproteiny są silniejszymi predyktorami wydłużonego czasu lizy oraz obniżonej przepuszczalności skrzepów u pacjentów z AS. U osób stosujących statyny zaobserwowano niższy poziom lipidów, apolipoprotein, Ox-LDL oraz czasu lizy CLT2018. Dodatkowo, wzrosty poziomów Ox-LDL i Lp(a) wykazywały istotny wpływ na obniżenie sprawności fibrynolitycznej.

Wnioski

Wybór odpowiedniej metody oceny sprawności fibrynolitycznej w określonej grupie pacjentów nie jest oczywisty, dlatego w celu jak najdokładniejszej charakterystyki układu fibrynolizy powinno się stosować co najmniej dwie różne analizy. Dzięki temu u pacjentów z AS wykazano, że obwodowy stres oksydacyjny wyrażony w postaci osoczowych markerów oksydacji ma istotny wpływ na progresję choroby oraz obniżenie skuteczności fibrynolizy, poprzez wpływ na fenotyp skrzepu. Również białkowe części lipidów mają istotny wpływ na wydłużenie czasu lizy a wraz z Ox-LDL i Lp(a) mogą odpowiadać za jej upośledzenie i prozakrzepowy charakter.

Summary

Aims

The main goal of the project was to comprehensively assess the phenotype of fibrin clots and identify new factors responsible for the decreased efficiency of fibrinolysis in patients with aortic stenosis (AS).

Methods and Results

In **article 1,** the comparison of three assays that are now commonly used to evaluate fibrinolytic capacity in citrate plasma was performed. The impact of sociodemographic and laboratory factors on the fibrinolytic efficiency was assessed with the methods. Additionally, the strongest determinants for prolonged lysis times were determined. The study provided evidence for significant differences among fibrinolysis assays in terms of demographic and laboratory determinants.

In **article 2**, the impact of elevated oxidative stress was evaluated regarding the AS progression and fibrinolytic disorders. For this purpose, levels of global oxidation blood markers, as well as fibrinolytic efficiency, were determined. It has been shown that higher levels of oxidative stress, expressed by oxidation markers, was associated with reduced fibrinolytic efficiency and disease severity in patients with isolated AS. Patients with the highest levels of oxidation stress were characterized by the fibrin composed of thinner fibrin fibers that formed a denser and less lysable clots as compared with the remaining patients. Moreover, oxidation markers have been significant determinants of decreased efficiency of fibrinolysis.

In **article 3**, the associations of lipids, their protein components (apolipoproteins) and their oxidation on the phenotype of fibrin clots were analyzed. Oxidized low-density lipoproteins (Ox-LDL) as well as apolipoproteins have been shown to be stronger predictors of prolonged clot lysis time in comparison with serum lipoproteins. Additionally, patients who use statins had shorter lysis times and lower serum Ox-LDL, suggesting a positive effect of lipid-lowering agents on oxidative stress and fibrinolysis in patients with severe AS. Additionally, increased Lp (a) level has been associated with decreased fibrinolytic capacity.

Conclusions

Given the use of different assays for measuring fibrinolytic capacity in various disease states, it is possible to choose the assay most appropriate for the particular clinical setting. Moreover, chose at least two different assays could provide better characteristics of fibrinolytic capacity in a specific patient group. In AS patients global higher oxidation stress contribute to more impaired fibrinolysis, altered fibrin clot structure, and ultimately to the progression of AS. Moreover, dyslipidemia along with increased amounts of apolipoproteins, Ox-LDL, and Lp (a) contribute to prothrombotic fibrin clot properties, in particular impaired global fibrinolysis in AS patients.