



Școala de studii doctorale -rezumat teză de doctorat-

Titlu: Rolul microARN corelat cu markerii inflamatori în gastritele copilului și adultului

Conducător de doctorat: Prof. Dr. Dobru Ecaterina Daniela

Doctorand: Mărginean (Săsăran) Maria Oana

Introducere: Gastrita reprezintă o problemă majoră de sănătate, atât la adult, cât și la copil. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), factorul etiologic major al acesteia, este direct responsabil de persistența inflamației și de inițierea proceselor carcinogenetice la nivelul mucoasei gastrice. Prin prisma implicațiilor directe în apariția cancerului gastric și a impactului sistemic, extra-digestiv al infecției cu *H. pylori*, multiple studii de biologie moleculară au încercat să descrie mecanismele fiziopatologice declanșate de acest agent patogen. Rolul reglator al moleculelor de semnalizare intra- și intercelulară asupra mecanismelor implicate în geneza cancerului gastric a fost intens studiat, microARN-urile fiind dovedite ca elemente cheie al comunicării celulare, cu implicații esențiale în reglarea răspunsului imun înăscut și adaptativ al *H. pylori*. Datele din literatură au dovedit că moleculele de microARN prezintă alterări ale expresiei genice în context inflamator și/sau neoplazic gastric, acestea fiind propuse de multipli autori ca și biomarkeri diagnostici și prognostici.

Obiective:

Primul studiu a inclus 84 pacienți și și-a propus să evalueze sensibilitatea și specificitatea anticorpilor de tip IgA și IgG în diagnosticul infecției cu *H. pylori* la copil.

Cel de-al doilea studiu a analizat impactul pe care gastrita acută la copil îl are asupra parametrilor hematologici, incluzând 173 subiecți. Acest studiu a urmărit să identifice variația raporturilor trombocite/limfocite (PLR) și neutrofile/limfocite (NLR) ca și markeri non-invazivi inflamatori, respectiv a parametrilor eritrocitari, trombocitari și ale volumului mediu plachetar la pacienții pediatrici cu gastrită, prin comparație cu subiecții fără modificări histopatologice ale mucoasei gastrice.

Studiul 3 a inclus 194 pacienți și a avut ca și obiectiv stabilirea relației dintre gastrita copilului și expresia genică a miR-155, prin comparația acesteia cu cazurile fără modificări microscopice ale mucoasei gastrice.

Studiul 4 a avut ca obiectiv compararea expresiei genice a miR-155 între două loturi de pacienți adulți, unul cu gastrite de diverse etiologii și unul cu modificări displazice ale mucoasei gastrice, fiind efectuat pe 27 subiecți. Un *obiectiv secundar* al acestui studiu a fost de a stabili dacă există diferențe în ceea ce privește expresia genică a miR-155 între copiii și adulții cu modificări inflamatorii ale mucoasei gastrice.

Metodologie generală: Toate studiile descrise în această lucrare au fost de tip prospectiv și au inclus pacienți de vârstă pediatrică (1-18 ani), respectiv adulți cu simptomatologie dispeptică cronică (dureri abdominale, grețuri, vărsături, meteorism abdominal, apetit capricios) sau cu antecedente pozitive de modificări preneoplazice ale mucoasei gastrice (gastrită cronică atrofică, metaplazie intestinală). Pacienții evaluați în cercetarea de față au fost investigați din punct de vedere paraclinic și supuși unei endoscopii digestive superioare cu prelevare de material biptic de la nivelul mucoasei gastrice corporeale și antrale. În vederea determinării expresiei miRNA-155 (miR-155), s-au recoltat biopsii adiționale, pe lângă cele necesare pentru efectuarea examenului histopatologic. Împărțirea subiecților în loturile de studiu s-a făcut în funcție de rezultatul examenului microscopic.

Rezultate: Studiul 1 a identificat o sensibilitate de 50% și o specificitate de 88.88% în cazul anticorpilor de tip IgA direcționați împotriva *H. pylori*, respectiv valori de 81.25% și de 81.08% pentru aceeași parametrii în cazul omologilor lor de tip IgG, dovedind inferioritatea diagnostică a serologiei în comparație cu examenul histopatologic la copil.

Studiul 2 a dovedit lipsa unei asocieri semnificative din punct de vedere statistic a raporturilor PLR și NLR cu inflamația gastrică la copil, în ciuda unei ușoare variații în sens ascendent a acestora în relație cu gastrita cauzată de *H. pylori*. Numărul de limfocite poate însă constitui un marker predictiv al gastritei non-*H. pylori* la copil, întrucât limfocitele au prezentat valori semnificativ mai crescute la acești pacienți ($p < 0.01$). Severitatea gastritelor a fost însă asociată semnificativ cu anemia la pacienții pediatrici, independent de prezența infecției cu *H. pylori*, fiind înregistrate valori semnificativ mai scăzute ale Hgb și Htc la copiii cu forme severe de gastrită ($p = 0.04$, respectiv $p = 0.02$).

În cadrul **studiului 3** nu au fost identificate variații semnificative ale expresiei genice a miR-155 în relație cu gastrita la copil ($p = 0.16$). Cu toate acestea, infecția cu *H. pylori*, inflamația cronică sau severă a mucoasei gastrice par să determine o augmentare a expresiei miR-155, însă rezultatele obținute nu au fost semnificative din punct de vedere statistic ($p = 0.44$, $p = 0.12$, respectiv $p = 0.45$).

Studiul 4, efectuat pe populație adultă, a comparat expresia genică a miR-155 între un lot de pacienți cu gastrite de diverse etiologii și unul cu modificări displazice ale mucoasei gastrice. S-a remarcat o alterare în sens descendent a expresiei genice la pacienții cu leziuni gastrice preneoplazice față de cei cu gastrită cronică, însă rezultatele obținute nu au fost semnificative din punct de vedere statistic ($p = 0.46$). Totodată, acest tip de microARN a fost exprimat similar în contextul inflamației cronice la copii și adulți ($p = 0.87$).

Concluzii generale: Serologia pentru *H. pylori* are o sensibilitate și specificitate diagnostică inferioară histologiei în gastrita la copil. Impactul gastritei pediatrice asupra parametrilor hematologici nu este semnificativ în cazul majorității dintre aceștia, însă rezultatele obținute în cadrul tezei dovedesc că numărul de limfocite crescut se asociază cu gastrita non-*H. pylori* la copil, în timp ce gastrita severă se corelează semnificativ cu scăderea valorilor hemoglobinei și a hematocritului. Expresia miR-155 pare să fie augmentată în contextul gastritei cu *H. pylori*, a celei cronice sau a celei severe la copil, însă această variație față de țesutul gastric sănătos nu este semnificativă din punct de vedere statistic. Totodată, expresia miR-155 prezintă o scădere nesemnificativă la adulții cu leziuni preneoplazice față de cei cu gastrită cronică. Lipsa validității statistice a acestui rezultat se datorează cel mai probabil lotului redus de pacienți de vârstă adultă, însă este important de remarcat că miR-155 prezintă o expresie similară în gastrita cronică la copil și la adult. Analiza comparativă tisulară și serologică a expresiei miR-155, precum și extinderea cercetării pe loturi mai vaste din punct de vedere numeric ar putea crea premisele utilizării acestui microARN ca și marker non-invaziv al inflamației și al carcinogenezei.

Originalitatea tezei

Prezenta teză de doctorat a adus contribuții semnificative datelor existente în literatură cu privire la gastrita la copil, precum și cu privire la rolul miR-155 în determinismul gastritei la copil și la adult. Studiul 1 este primul din România care a evaluat fiabilitatea diagnostică a anticorpilor de tip IgA și IgG direcționați împotriva *H. pylori* la copil. Impactul gastritei la copil asupra parametrilor hematologici la copil a fost studiat în trecut, însă numărul mare al parametrilor analizați și clasificarea inflamației gastrice ținând cont de mai multe criterii au oferit o imagine mai amplă pe acest subiect față de datele raportate în literatură. Totodată, a fost investigată pentru prima oară variația expresiei genice a miR-155 la copilul cu gastrită cu/fără *H. pylori* față de țesutul gastric fără modificări patologice, studiul 3 incluzând un număr semnificativ de pacienți. Studiul 4, efectuat pe o populație adultă, a urmărit stabilirea unei posibile progresii a expresiei miR-155 de la stadiul de gastrită cronică la cel de leziuni premaligne (atrofie gastrică/metaplazie intestinală). Aceste două studii care au abordat tema miR-155 pun bazele unor noi direcții de cercetare, sugerând necesitatea extinderii cercetării pe populații mai vaste precum și studiarea expresiei microARN-urilor în cadrul tuturor etapelor cascadei lui Correa.