

Geny i choroba niedokrwienna serca – związki podlegające modyfikacjom

dr hab. n. med. Grzegorz Dzida

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, Lublin



Wiadomo od dawna, że patomechanizm procesów doprowadzających do zmian w obrębie naczyń wieńcowych, które manifestują się klinicznie w postaci choroby niedokrwiennej serca, ma złożony, wieloczynnikowy charakter. Wielkie prospektywne badania epidemiologiczne potwierdziły decydującą rolę czynników środowiskowych. Ich wpływ na przebieg procesu miażdżycowego jest obecnie niekwestionowany. Zupełnie inaczej ma się udział czynników genetycznych zaangażowanych w patomechanizm uszkodzenia naczyń (w tym naczyń wieńcowych). Ich natura jest wciąż nie do końca poznana. Uważa się, że poszukiwania czynników genetycznych biorących udział w powstawaniu miażdżycy należy prowadzić wśród genów kodujących białka zaangażowane w reakcje wazomotoryczne, procesy krzepnięcia i fibrynolizy oraz metabolizm lipidów, a także – coraz częściej – czynniki zaangażowane w proces zapalny (w tym immunologiczne). Postulowany jest wielogenowy charakter zmian, zakładający udział kilku *loci* genowych o niewielkim, ale sumującym się wpływie poszczególnych genów. Istnieją dowody na to, że możemy mieć również do czynienia z genetycznymi czynnikami ochronnymi, zabezpieczającymi przed uszkodzeniem naczyń lub znacznie zmniejszającymi szkodliwość działania czynników środowiskowych (choćby pewne polimorfizmy genu apolipoproteiny A czy syntazy tlenu azotu). Warto uświadomić sobie również, że u każdego człowieka zestaw poszczególnych genów predysponujących i ochronnych jest inny. Wnioski z wielkich badań genetyki populacyjnej, które odnoszą się do całych populacji, ras czy grup etnicznych, w poszczególnych przypadkach klinicznych mogą mieć ograniczone implikacje. Do wyjaśnienia genetycznej natury zmian leżących u podłoża choroby niedokrwiennej serca powinny doprowadzić wielkie prospektywne badania z zastosowaniem metod genomiki, poszukującej *loci* genetycznych zaangażowanych w procesy patologiczne jednocześnie w całym materiale genetycznym człowieka. Współczesna genetyka molekularna dysponuje już możliwościami

mi technicznymi takich badań. Problemem pozostaje nie tylko ich koszt, który w miarę rozwoju i rozpowszechniania tych metod staje się niższy, ale kwestie etyczne i sposób analizy statystycznej tak wielkiej ilości danych. Zwłaszcza że kwestia predyspozycji genetycznej nie może być rozpatrywana w oderwaniu od czynników środowiskowych. Dopiero po zadziałaniu czynników środowiskowych na organizm predysponowany genetycznie dochodzi do ujawnienia się fenotypu chorobowego, w tym wypadku manifestacji klinicznej choroby niedokrwiennej serca. Co warto podkreślić, w badaniach retrospektywnych tracono w analizie osoby szczególnie obciążone genetycznie, gdyż przypuszczalnie umierały one z powodu nagłego zgonu sercowego jeszcze przed interwencją medyczną, a nagły zgon sercowy bywa przecież często pierwszą manifestacją choroby niedokrwiennej.

Uważa się, że w populacji ludzkiej niezmiernie trudno jest wykazać interakcję czynników genetycznych i środowiskowych. Take dowody naukowe potwierdzono dotychczas jedynie na modelach zwierzęcych, w których osobniki predysponowane genetycznie o ustalonym podłożu tej predyspozycji poddawano wpływom określonego czynnika środowiskowego, regulując jednocześnie natężenie jego działania.

Z tego względu za bardzo cenną z punktu widzenia poznawczego należy uznać podjętą przez autorów prezentowanej pracy próbę oceny interakcji klasycznych czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca z polimorfizmem genetycznym, który przypuszczalnie ma związek z patogenezą tej choroby. Warto podkreślić również wybór metody statystycznej (indeks synergii), która pozwoliła na klarowną prezentację uzyskanych wyników.

Wyniki uzyskane przez Autorów pracy zwracają uwagę również na konieczność modyfikacji dotychczasowego podejścia do analizy związku czynników genetycznych z chorobą niedokrwinną serca. Wydaje się, że bardziej uzasadnioną strategią badań jest poszukiwanie interakcji między podłożem genetycznym (markery genetyczne) a działaniem czynników środowiskowych. Na skutek tych interakcji dochodzi do istotnej modyfikacji ich ostatecznego wpływu

na fenotyp końcowy, w tym wypadku zmiany w naczyniach wieńcowych doprowadzające do manifestacji choroby niedokrwiennej serca. Upraszczając znacznie, taka strategia pozwoli odpowiedzieć na pytanie, jakże często zadawane przez naszych pacjentów, dlaczego palenie papierosów jednym szkodzi bardziej, a innym nieco mniej.

Rozpatrywanie związku czynników genetycznych z chorobą niedokrwinną serca z pominięciem tych interakcji oddala nas od poznania znaczenia predyspozy-

cji genetycznej, którą obserwujemy w codziennej praktyce kardiologicznej.

Analiza wyników badania INTERHEART wskazuje, że całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe związane z predyspozycją genetyczną (badaną jako zestaw kilkudziesięciu polimorfizmów genetycznych) równa się temu, jakie stwarza wypalanie 3–4 papierosów dziennie. Wydaje się, że taki wniosek jest również zbytnim uproszczeniem zarówno dla genetyka, jak i klinicysty kardiologa.