

Poszukiwanie Świętego Graala czy początki nowej ery w medycynie?

dr hab. n. med. Leszek Bryniarski, prof. UJ

I Klinika Kardiologii i Nadciśnienia Tętniczego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków



Rywik i wsp. [1] zaprezentowali pracę dotyczącą „gorącego” tematu w kardiologii — genetyki procesów miażdżycowych. W dobrze dobranej i scharakteryzowanej grupie osób ze stabilną chorobą wieńcową poddanych zabiegowi PCI autorzy oceniali wpływ wybranych polimorfizmów genetycznych modyfikujących aktywność układu RAA, receptora

beta-2-adrenergicznego, tlenku azotu i płytek na rokowanie. Mimo wielu ograniczeń praca dostarcza interesujących wyników i stanowi wstęp do dalszych badań, które z pewnością pomogą zrozumieć złożoność procesów miażdżycowych. Predyspozycje genetyczne mogą odpowiadać nie tylko za rozwój choroby wieńcowej, ale i zwiększać ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych po zabiegach PCI, w tym restenozy, niezależnie od uznanych czynników klinicznych czy angiograficznych. Rywik i wsp. [1] nie stwierdzili u pacjentów, u których w czasie długiej 4,2–7-roczonej obserwacji konieczne było wykonanie ponownej PCI, różnic w rozkładzie polimorfizmu wybranych genów, potwierdzili natomiast rolę uznanych lipidowych czynników ryzyka. Stwierdzili potencjalną rolę prognostyczną polimorfizmu genów dla angiotensynogenu i selektyny E, co pozwoli wytyczyć dalsze kierunki badań. Na otrzymane wyniki wpłynęła mała, jak na badania genetyczne, liczba pacjentów, co podobnie jak w dotychczas publikowanych badaniach powoduje różnorodność uzyskiwanych wyników.

Lektura tej pracy skłania do szeregu refleksji. Badania genetyczne odgrywają coraz większą rolę w kardiologii. W różnych schorzeniach układu sercowo-naczyniowego potwierdzono rolę czynników genetycznych, co jest najbardziej widoczne w takich schorzeniach, jak kardiomiopatia przerostowa, uwarunkowanych jednogеноwo. Genom ludzki składa się z sekwencji ok. 3 bilionów par nukleotydów, a dotychczas zidentyfikowano ok. 20 000 genów [2]. Najczęstsza forma zmienności genetycznej to polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP) występujący u więcej niż 1% populacji. W genomie ludzkim stwierdza się więcej niż 10 milionów takich polimorfizmów występujących z częstością 1 na 1000 par nukleotydów. Większość SNP nie prowadzi do zmiany ekspresji lub funkcji białek. Polimorfizm pojedynczych nukleotydów jest używany najczęściej jako genetyczny marker do zlokalizowania związanych z chorobą mutacji w analizie sprzężeń i związków; SNP bezpośrednio wpły-

wające na fenotyp mogą być zlokalizowane w regionach kodujących lub regulatorowych genów. Mutacje w regionach kodujących genów mogą zmieniać trójwymiarową strukturę i funkcję białek, które kodują, co może prowadzić do choroby, czasami o wysokiej penetracji. W przeciwieństwie do tego, SNP w regionach regulatorowych wywierają bardziej jakościowe efekty, np. zmieniając poziom ekspresji białek sygnałowych, co skutkuje bardziej subtelnymi zmianami w związanym fenotypie. Oprócz SNP inne ważne mutacje to: delecja, duplikacja i mutacja liczby kopii. Większość chorób wykazuje złożone dziedziczenie, które charakteryzuje się addytywnym efektem mutacji w jednym lub wielu genach i/lub środowiskowych czynników ryzyka. Ten typ dziedziczenia przedstawiają choroby niedokrwienne serca, większość przypadków nadciśnienia i hipercholesterolemii.

Techniki używane do określenia podstaw dziedzicznych choroby niedokrwiennej serca to: analiza sprzężeń, badania związków, badania genów-kandydatów, badania związku w całym genomie (GWA). Choroby uwarunkowane wielogenowo, takie jak nadciśnienie tętnicze lub choroba wieńcowa, rozwijają się poprzez wzajemną interakcję predysponujących czynników genetycznych i czynników środowiskowych. Potencjalne znaczenie w patogenezie chorób układu sercowo-naczyniowego może mieć polimorfizm w obrębie każdego z genów, których produkt białkowy bierze udział np. w regulacji ciśnienia tętniczego. Geny te określono wspólną nazwą „genów-kandydatów”. Dowiedziano, że wiele polimorfizmów genetycznych może wpływać na fenotypy układu sercowo-naczyniowego. Mimo wielu opublikowanych doniesień dotyczących wpływu genów-kandydatów na ciśnienie tętnicze i inne fenotypy układu sercowo-naczyniowego ich wyniki są niejednoznaczne. Identyfikacja genów przyczyniających się do rozwoju nadciśnienia tętniczego i jego powikłań jest bardzo trudna z uwagi na wielogenowy charakter choroby, różny wiek rozwoju nadciśnienia i silny wpływ środowiska na wiele mechanizmów fizjologicznych uczestniczących w regulacji ciśnienia tętniczego. Analiza asocjacji, najpowszechniej wykorzystywana, polega na porównaniu dystrybucji alleli tego samego genu u niespokrewnionych osób chorych na nadciśnienie tętnicze i u osób z prawidłowymi wartościami ciśnienia. Konieczny jest tu właściwy dobór grupy badanej i kontrolnej, o odpowiedniej liczebności, jednorodnych etnicznie i przede wszystkim dobrze scha-

rakteryzowanych fenotypowo. Odnosi się to również do choroby wieńcowej. Wreszcie trzeba pamiętać, że dla oceny ekspresji genów w takich schorzeniach, w których ocena genetyczna ma już uznane miejsce, takich jak LQTS, kardiomiopatia przerostowa, idiopatyczna kardiomiopatia rozstrzeniowa czy arytmogenna kardiomiopatia prawej komory, jedynym wiarygodnym źródłem informacji dotyczącym ekspresji genów w miokardium jest tkanka mięśnia sercowego (pobrana w czasie biopsji lub autopsji) [3].

Obecne sukcesy w identyfikowaniu genów włączonych w kompleksowe schorzenia, takie jak choroba niedokrwienna serca, zawdzięczamy dwóm kierunkom rozwoju [4]. Pierwszy to nowoczesna technika szeregowania pozwalająca na symultaniczną ocenę setek lub tysięcy SNP w ludzkim genomie, natomiast drugi to badanie dużych baz genomów dobrze fenotypowo scharakteryzowanych osób. Takie badania są niezbędne, gdyż GWA oparte nawet na liczbie 1000 chorych i kontrolnych przypadków ma małą siłę statystyczną — stąd próby opracowań, takie jak CARDIoGRAM (*Coronary ARtery Disease Genome-wide Replication And Meta-analysis*) obejmujące dane ponad 22 tys. pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i ponad 60 tys. osób stanowiących grupę kontrolną [4, 5].

Według nowoczesnych koncepcji miążdżycą jest choroba zaprogramowana już w życiu płodowym [6]. Postęp w wiedzy o genezie chorób układu sercowo-naczyniowego powoduje, że zbliżamy się do ery określanej jako *genomic medicine* [7].

Bezpośrednio powiązana z badaniami genetycznymi jest farmakogenetyka, czyli oparte na genetyce określenie indywidualnej odpowiedzi na lek, mające ogromną potencjalną rolę zastosowania w klinicznej kardiologii. Główne trzy zastosowania to: identyfikacja chorych o zwiększonym ryzyku objawów ubocznych, pacjentów najlepiej odpowiadających na daną terapię i w niektórych przypadkach określenie optymalnego dawkowania leku. Przykładem jest genotypowanie osób z ostrym zespołem wieńcowym, określające odpowiedź na klopidoogrel i pozwalające na zastosowanie optymalnej dawki albo innego leku, aby uniknąć prawdopodobieństwa niedostatecznej lub nadmiernej odpowiedzi [2]. Bariera finansowa nie powinna stanowić czynnika ograniczającego rozwój, gdyż cena oznaczenia genotypu powinna być niższa niż 1000 USD. Dlatego też należy kontynuować starania zmierzające do poprawy zrozumienia związku genotypu z fenotypem, aby zmaksymalizować informacje predykcyjne i ich niezawodność, które są czynnikami limitującymi zastosowanie sekwencjonowania genomu w tzw. spersonalizowanej medycynie [2, 8].

Czy w dającej się przewidzieć przyszłości będziemy leczyć pacjentów, dobierając im odpowiednią terapię, monitorując restenozę u pacjentów obciążonych genetyczną do niej skłonnością, dobierając leczenie przeciwpłytkowe i ustalając leczenie przeciwnadciśnieniowe w zależności od przewidywalnej reakcji na leki? Czy zanim rozwinie się choroba, będziemy w stanie jej przeciwdziałać, stosując odpowiednią strategię prewencji i leczenia, czyli stosując nie EBM (*evidence-based medicine*), ale PBM (*personal-based medicine*), na

razie trudno powiedzieć. Jeśli analiza genetyczna może niezawodnie zidentyfikować osoby o wysokim ryzyku rozwoju hipercholesterolemii lub nadciśnienia tętniczego w młodym wieku, bardziej efektywnie niż użycie uznanych czynników ryzyka, może pozwolić na wczesne wdrożenie strategii prewencyjnych. Konieczne jest oczywiście ściśle określenie efektywności takich strategii [2, 9]. Zastosowanie w praktyce zaprojektowanych szeroko badań genomu w chorobach układu sercowo-naczyniowego powinno pozwolić na lepsze zrozumienie patofizjologii na poziomie molekularnym, co z kolei może prowadzić do odkrycia nowych leków dzięki identyfikacji nowych celów terapeutycznych. Chociaż odkryto nowe mutacje związane z kompleksowymi sercowo-naczyniowymi cechami, takimi jak choroba niedokrwienna serca, ich rola w określeniu indywidualnego ryzyka nie jest jeszcze możliwa do zastosowania w praktyce klinicznej w przeciwieństwie do chorób jednogennych. Wymaga to nie tylko powtórzenia odkryć badawczych, ale także określenia ich ważności i użyteczności, zarówno izolowanych, jak i zintegrowanych z wielorakimi mutacjami. Należy pamiętać też o wszystkich wyzwaniach w odpowiednich regulacjach aspektów etycznych i ekonomicznych, wreszcie potencjalnych konsekwencjach psychologicznych i finansowych (w tym ubezpieczeniowych) informacji, jakie otrzymamy dzięki analizie genomu [2].

Na razie nie można udzielić jednoznacznej odpowiedzi na pytanie zawarte w tytule, a prezentowana praca, przybliżając do nowej ery w medycynie, równocześnie skłania do wielu pytań.

Konflikt interesów: nie zgłoszono

Piśmiennictwo

1. Rywik TM, Szperl M, Płoski R et al. Is evaluation of complex polymorphism helpful in the assessment of prognosis after percutaneous coronary intervention. A prospective study. *Kardiologia Pol*, 2011; 69: 881–888.
2. Ho E, Bhindi R, Ashley EA, Figtree GA. Genetic analysis in cardiovascular disease. A clinical perspective. *Cardiol Rev*, 2011; 19: 81–89.
3. Zaręba W. Counting mRNA in blood of LQTS — new direction? *Kardiologia Pol*, 2011; 69: 430.
4. Preuss M, König IR, Thompon JR et al. Design of the Coronary artery disease genome-wide replication and meta-analysis (CARDIoGRAM) study: a genome-wide association meta-analysis involving more than 22 000 cases and 60 000 controls. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010; 3: 475–483.
5. Elashoff MR, Wingrove JA, Beineke P et al. Development of a blood-based gene expression algorithm for assessment of obstructive coronary artery disease in non-diabetic patients. *BMC Medical Genomics*, 2011; 4: 26.
6. Leduc L, Levy E, Bouity-Voubou M et al. Fetal programming of atherosclerosis: possible role of the mitochondria. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2010; 149: 127–130.
7. Novelli G, Predazzi IM, Mango R, Romeo F, Mehta JL. Role of genomics in cardiovascular medicine. *World J Cardiol*, 2010; 2: 428–436.
8. Wadman M. James Watson's genome sequenced at high speed. *Nature*, 2008; 452: 788.
9. Browman G, Hébert PC, Coutts J. Personalized medicine: a windfall for science, but what about patients. *CMAJ*, 2011; DOI:10.1503/cmaj.110607.