

## Uwarunkowania genetyczne reakcji zapalnej a choroba niedokrwienna serca

prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz

Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań



Pomimo postępu w leczeniu choroby niedokrwiennej serca stanowi ona nadal istotny problem kliniczny i społeczny. Występowanie rodzinne, fenotyp kliniczny i różnicowanie morfologiczne zmian miażdżycowych w naczyniach wieńcowych sugerują, że uwarunkowania genetyczne oraz interakcje genetyczno-środowiskowe odgrywają główną rolę w patologii choroby niedokrwiennej serca. Wśród genów kandydatów wymienianych jest wiele, w tym liczna grupa genów związanych z reakcją zapalną [1].

Zapalenie jest uznawane za istotny czynnik warunkujący rozwój i progresję miażdżycy naczyń wieńcowych. Agresywna postać miażdżycy, określana mianem ateroskleropatii, najbardziej charakterystyczna jest dla długoletniej i niewyrównanej metabolicznie cukrzycy. Cukrzyca jest przykładem klasycznego przewlekłe tłęcego się procesu zapalnego. Zarówno sama hiperglikemia, jak i współwystępowanie z nią innych tradycyjnych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, tj. nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych i palenia papierosów, nie tłumaczą w pełni zróżnicowania ciężkości zmian w tętnicach wieńcowych. W poszukiwaniu markerów diagnostyczno-prognostycznych dla chorób układu sercowo-naczyniowego wielu badaczy zwróciło uwagę na elementy odpowiedzi zapalnej. W XXI wieku pojawiło się sporo publikacji, w których próbowano udowodnić hipotezę, że genetyczne uwarunkowanie reakcji zapalnej ma wpływ na wystąpienie i przebieg choroby niedokrwiennej serca.

Wśród markerów reakcji zapalnej szeroko badano polimorfizm genów cytokin prozapalnych, m.in. genu czynnika nekrotyzującego guza alfa (TNF- $\alpha$ ), interleukiny 1 (IL-1) oraz cząstek adhezyjnych, jak selektyna P, selektyna E, płytkowo-śródbłonkowa cząsteczka adhezyjna. W większości badań nie potwierdzono ich związku z wystąpieniem zawału mięśnia sercowego. W niektórych badaniach wykazano jednak związek pomiędzy polimorfizmem genu TNF- $\alpha$ , antagonisty receptora IL-1 (IL-1ra) i cząstek adhezyjnych a występowaniem i nasileniem zmian w naczyniach wieńcowych [2].

Przedmiotem badań Rechcińskiego i wsp. był polimorfizm klasterów genów IL-1 i inhibitora IL-1.

Układ IL-1 tworzą IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  oraz antagonistą receptora IL-1. Geny kodujące IL-1 leżą na ramieniu długim chromosomu 2. W różnych przewlekłych chorobach zapalnych wykazano, że polimorfizm klasteru genu IL-1 ma związek z ciężkością przebiegu schorzenia [3]. W ostatnich latach w szeregu prac oceniano znaczenie polimorfizmu klasteru genu IL-1 w przebiegu choroby niedokrwiennej serca, uzyskując rozbieżne wyniki. W większości prac nie potwierdzono roli genetycznych uwarunkowań związanych z IL-1 w patologii naczyń wieńcowych [2, 4, 5]. Wyniki pracy Rechcińskiego i wsp. sugerują natomiast, że zaawansowanie zmian w tętnicach wieńcowych zależy od polimorfizmu klasteru genów IL-1 $\beta$  i inhibitora IL-1 i może stanowić ważną informację przy dokonywaniu wyboru pomiędzy chirurgiczną a przeszskórną metodą leczenia choroby niedokrwiennej serca.

Marculescu i wsp. wykazali związek pomiędzy polimorfizmem genu IL-1ra a występowaniem choroby niedokrwiennej serca u chorych na cukrzycę typu 2 [6]. W pracy Rechcińskiego i wsp. osoby z cukrzycą stanowiły 23% badanej grupy, u 26% rozpoznano chorobę trójnaczyniową. Być może zbieżność tych odsetków wpłynęła na wykazane przez autorów pracy zależności. Prognostyczne znaczenie polimorfizmu klastera genów IL-1 w grupie chorych na cukrzycę typu 2 potwierdzają badania polimorfizmu genów kodujących inne markery reakcji zapalnej. Carter i wsp. wykazali związek polimorfizmu klastera genów IL-1 z otyłością typu brzusznej i zespołem metabolicznym u osób z chorobą niedokrwinną serca, a więc w grupie zwiększonego ryzyka cukrzycy typu 2 [7]. Zarówno dane z literatury, jak i wyniki komentowanej pracy nie uzasadniają w pełni przydatności genotypowania w określaniu ryzyka wieńcowego. Pokazują jednak, że podłoże genetyczne odpowiedzi zapalnej może odgrywać rolę w patofizjologii choroby niedokrwiennej serca i wpływać na morfologię zmian miażdżycowych.

### Piśmiennictwo

1. Franchini M, Peyvandi F, Mannuccio Mannucci P. The genetic basis of coronary artery disease: from candidate genes to whole genome analysis. *Trends Cardiovasc Med* 2008; 18: 157-62.
2. Andreotti F, Porto I, Crea F, Maseri A. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies. *Heart* 2002; 87: 107-12.

3. Dinarello CA. Interleukin 1 and interleukin 1 receptor antagonism. *Blood* 1991; 77: 1627-52.
4. Francis SE, Camp NJ, Dewberry RM, et al. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99: 861-6.
5. Vohnout B, Di Castelnuovo A, Trotta R, et al. Interleukin-1 gene cluster polymorphisms and risk of coronary artery disease. *Haematologica* 2003; 88: 54-60.
6. Marculescu R, Endler G, Schillinger M, et al. Interleukin-1 receptor antagonist genotype is associated with coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 3582-5.
7. Carter KW, Hung J, Powell BL, et al. Association of interleukin-1 gene polymorphisms with central obesity and metabolic syndrome in a coronary heart disease population. *Hum Genet* 2008; 124: 199-206.