

## Ile genów bierze udział w patogenezie choroby niedokrwiennej serca?

dr hab. n. med. Grzegorz Dzida

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, Lublin



Odpowiedź na tak postawione pytanie jest stosunkowo prosta – nie wiemy. Przypuszczalnie, w większości przypadków, mamy do czynienia z chorobą wielogenową. Oczywiście mogą znaleźć się chorzy (rodziny), u których w wyniku mutacji jednego genu (np. odpowiedzialnego za hipercholesterolemię) dochodzi do wczesnej manifestacji klinicznej choroby niedokrwiennej serca.

W zdecydowanej większości przypadków nie udaje się wskazać jednego głównego genu, którego wariant byłby odpowiedzialny za niedokrwienie mięśnia serca.

Choroba niedokrwienne serca ma bowiem naturę wieloczynnikową. Czynniki środowiskowe wpływające na ujawnienie się poszczególnych form klinicznych schorzenia zostały dość dokładnie opisane, jednak u progu XXI wieku nasza wiedza na ten temat stale się wzbogaca. Na nowo odkrywane lub definiowane są czynniki uczestniczące w metabolizmie lipidów, procesie krzepnięcia i fibrylizacji, aktywności ściany naczyniowej czy reakcji zapalnej.

Współczesna genetyka stoi na stanowisku, że choroba niedokrwienne serca jest chorobą wielogenową, której sposób dziedziczenia odbiega dalece od klasycznych reguł Mendla. Przypuszczalnie w jej patogenezie bierze udział kilka lub kilkanaście genów, które mają niewielki, sumujący się wpływ na powstanie ostatecznego fenotypu choroby niedokrwiennej. Znane są również geny o charakterze ochronnym. Sytuację komplikuje fakt, że w różnych grupach etnicznych, populacjach i rodzinach zestaw genów uczestniczących w patogenezie schorzenia jest inny. To każe nam rozszerzać poszukiwanie na obszar całego materiału genetycznego człowieka – genomu.

W badaniach typu GWS (ang. *genome-wide search*) poszukuje się sprzężeń anonimowych markerów genetycznych reprezentujących wszystkie *loci* genetyczne z chorobą niedokrwinną serca. Następnie próbuje się jeszcze

precyzyjniej scharakteryzować te wybrane *loci* o najsilniejszym sprzężeniu. Metodyka takich badań obejmuje wykorzystanie niezwykle precyzyjnych narzędzi genetycznych oraz wyrafinowane metody statystyczne. Genetycy w tym widzą przyszłość badań natury chorób wieloczynnikowych.

Z punktu widzenia klinicystów znacznie atrakcyjniejsze wydaje się jednak badanie wybranych genów, tzw. „genów kandydatów”, których produkty mają udowodnioną rolę w procesach patogenetycznych. Z wielkim uznaniem należy przyjąć dobór genów kandydatów, którego dokonali autorzy komentowanej pracy do swoich badań. Na uwagę i podkreślenie zasługuje fakt, że zdecydowali się na badanie jednocześnie 3 polimorfizmów w obrębie 3 różnych genów i analizowali łączny wpływ poszczególnych wariantów polimorficznych. Ich wybór jest umotywowany przestankami patofizjologicznymi, które sugerują pewne powiązania funkcjonalne. W literaturze niewiele jest doniesień opisujących takie powiązania pomiędzy poszczególnymi polimorfizmami genetycznymi.

Wyniki badań wydają się potwierdzać hipotezę o istnieniu dymorfizmu płciowego choroby niedokrwiennej serca, która przecież klinicznie przebiega nieco inaczej u kobiet i u mężczyzn. Genetyka gromadzi coraz więcej dowodów na to, że za powstawanie fenotypu chorobowego u kobiet odpowiedzialne są często inne geny niż u mężczyzn.

Nadal jesteśmy daleko od poznania genetycznej natury choroby niedokrwiennej serca, zwłaszcza że jej poszczególne formy kliniczne są wynikiem skomplikowanych interakcji, do których dochodzi między czynnikami genetycznymi a środowiskowymi. Dotychczas zbadanie tych interakcji jest możliwe tylko w warunkach ścisłej kontroli czynników środowiska, co może być przeprowadzone jedynie na modelach zwierzęcych.

W celu pełnego wyjaśnienia tych współzależności powinno się, oprócz interakcji geny – środowisko, uwzględnić interakcje zachodzące pomiędzy czynnikami genetycznymi, o czym przekonują autorzy pracy.