

Czy znajomość genetycznego podłoża chorób wpłynie na postępowanie lekarskie?

prof. dr hab. n. med. Tomasz Siminiak

Szpital Rehabilitacyjno-Kardiologiczny w Kowanówku, Akademia Medyczna, Poznań



Już w klasycznych, historycznych podręcznikach medycyny klinicznej zawarte są stwierdzenia na temat dziedzicznego charakteru niektórych chorób. Wysnute wyłączenie z obserwacji empirycznych, lecz bez znajomości patomechanizmu genetycznego podłoża tych schorzeń, wskazówki naszych mistrzów w sztuce lekarskiej przypisywały szczególne znaczenie dziedziczeniu predyspozycji do występowania szeregu chorób, w tym dotyczących układu krążenia. Gdy wprowadzano pojęcie czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca, tzw. wywiad rodzinny był zawsze jednym z elementów oceny prawdopodobieństwa wystąpienia zawału.

Obecnie dziesiątki tysięcy naukowców zajmują się wyjaśnianiem genetycznego podłoża chorób. Proste określenie *dodatni wywiad rodzinny* zmienia się w mozaikę możliwości udziału setek genów, a współczesna wiedza dotycząca roli poszczególnych genów w dziedziczeniu predyspozycji do niektórych chorób jest prawdopodobnie jedynie wierzchołkiem góry lodowej. Informacja o wystąpieniu zawału w młodym wieku u przodka naszego pacjenta nam nie wystarcza; weryfikujemy obecność hipercholesterolemii lub hipertrójglicydemii rodzinnej, genetycznie przecież uwarunkowane poziomy fibrynogenu czy homocysteiny, wkrótce prawdopodobnie będziemy oceniać genetyczne uwarunkowania poszczególnych rodzajów reakcji zapalnej prowadzącej do niestabilności blaszki miażdżycowej. Samo stwierdzenie hipercholesterolemii rodzinnej również nam nie wystarcza: potrafimy określić występowanie mutacji w obrębie receptora LDL czy białkowych części poszczególnych lipoprotein.

Chorobom strukturalnym włókien mięśniowych, zarówno kardiomiocytów, jak i komórek mięśni obwodowych, prawie od samego początku ich rozpoznawania przypisywano *predyspozycje dziedziczne* . Występowanie rodzinne z udowodnionym istnieniem mutacji predysponujących do występowania choroby stwierdzono zarówno w niektórych przypadkach kardiomiopatii przerostowej, jak i rozstrzeniowej. Praca doc. Z. Biliń-

skiej i wsp., autorów od lat zajmujących się genetycznym podłożem patomechanizmu kardiomiopatii i mających znaczny dorobek w tej dziedzinie, opisuje występowanie mutacji genu *LMNA* , kodującego białka strukturalne laminy A i C, u 2 z ponad 60 pacjentów z rozpoznaniem kardiomiopatii rozstrzeniowej w populacji polskiej. Obydwie opisywane mutacje dziedziczą się prawdopodobnie w sposób autosomalny dominujący, natomiast stwierdzone zmiany strukturalne jąder komórkowych wydają się potwierdzać istnienie związku mutacji z klinicznymi objawami choroby. Jak zauważają autorzy, z analizy piśmiennictwa wynika, że u ok. 1/4 pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową można mówić o rodzinnym występowaniu choroby, wynikającym z mutacji jednego z 20 znanych dotychczas genów odpowiedzialnych ze jej występowanie.

Nasuwa się oczywiste pytanie: czy wiedza dotycząca genetycznego podłoża chorób serca jest przydatna dla kardiologa-praktyka i czy na podstawie tej wiedzy będziemy modyfikować nasze postępowanie? Jeszcze kilka lat temu wydawało się, że kwestią najbliższego czasu jest wprowadzenie do praktyki klinicznej metod inżynierii genetycznej w celu *naprawiania* błędów natury i eliminowania lub modyfikowania genetycznych przyczyn rozwoju objawów chorobowych. Obecnie badania kliniczne dotyczące wprowadzenia terapii genowej do praktyki klinicznej zostały istotnie zahamowane z powodu dostawnie pojedynczych błędów niektórych naukowców w planowaniu eksperymentów klinicznych. Doprowadziło to do restrykcyjnych zmian w przepisach, zwłaszcza amerykańskich, dotyczących zasad prowadzenia badań klinicznych dotyczących terapii genowej, a także, i to jest – jak sądzę – istotniejsze, spowodowało psychologiczną barierę u samych naukowców i spadek entuzjazmu dla planowania kolejnych badań nad klinicznym zastosowaniem terapii genowej. Osobiście uważam, że terapia genowa powróci, jako że jest oczywistym i jedynym leczeniem przyczynowym niektórych chorób. Musimy jednak najpierw odrobić lekcje, zwłaszcza z zakresu tzw. wektorów, czyli opracowania narzędzi biologicznych do wprowadzania genów precyzyjnie do komórki chorego, a także z zakresu kontroli ekspresji wprowadzonych genów.

Zanim to nastąpi, z pewnością wiedza dotycząca genetycznych uwarunkowań poszczególnych chorób może być wykorzystana do ewentualnego prewencyjnego zastosowania rutynowych metod terapii stosowanych klinicznie. Stwierdzenie u pacjenta z hipercholesterolemią mutacji w obrębie genów kodujących receptor LDL lub jednej z lipoprotein zachęca do badań genetycznych lub co najmniej okresowej kontroli lipidogramu także u jego krewnych, zwłaszcza dzieci. W konkretnych przypadkach, gdy stwierdzamy szczególnie podwyższone stężenie cholesterolu, decydujemy się na zastosowanie statyn także u dzieci, jako że pacjenci z najcięższymi postaciami hipercholesterolemii rodzinnej doznają zawałów serca niekiedy w wieku kilkunastu lub dwudziestu kilku lat. Jak zauważają autorzy komentowanej pracy, również stwierdzenie laminopatii rodzinnej może być przyczynkiem do profilaktycznej

implantacji ICD ze względu na częstość występowania nagłej śmierci sercowej u nosicieli tych mutacji. Podzielim opinię autorów, że określenie wskazań do implantacji ICD u nastolatka z tą chorobą nie jest łatwe. Myślę, że kolejne metaanalizy opisanych w piśmiennictwie przypadków, a także w przyszłości obserwacje odległe tych przypadków (w końcu metody oznaczania genów są zbyt nowe, abyśmy dysponowali prospektywnymi obserwacjami odległymi) umożliwią nam określenie wskazań do prewencyjnego zastosowania rutynowych metod terapeutycznych u nosicieli mutacji prowadzących do powstawania poszczególnych chorób. Odrębnym zagadnieniem jest skuteczność leczenia poszczególnymi lekami w zależności od istnienia określonych mutacji. Zajmuje się tym nowa dziedzina wiedzy – farmakogenetyka, której rozwój z pewnością sprawi, że życie przyszłych klinicystów będzie trudniejsze niż obecnie.