

Lek. Magda Zawadzka

Promotor: prof. dr hab. Marek Drożdżik

Promotor pomocniczy: dr n. med. Damian Malinowski

POSZUKIWANIE CZYNNIKÓW GENETYCZNYCH WARUNKUJĄCYCH POWSTAWANIE NIESTABILNEJ DŁAWICY PIERSIOWEJ

Streszczenie

ChNS, w tym choroba wieńcowa, jest główną przyczyną zgonów wśród kobiet i mężczyzn w krajach zachodnich. Wśród przyczyn rozwoju choroby wieńcowej, w tym niestabilnej dławicy piersiowej, wymienia się predyspozycję genetyczną oraz środowiskową ekspozycję na czynniki aterogenne. W ciągu ostatnich lat wraz z szybkim postępowaniem technologii molekularnych przeprowadzono liczne badania, które odmieniły rozumienie genetycznych podstaw choroby wieńcowej. Jednak odkryte do tej pory allele podatności, wyjaśniają tylko niewielki ułamek ogólnej dziedziczności, pomimo ich powszechnego występowania w populacji.

W naszym badaniu oceniliśmy wpływ polimorfizmów genów kodujących podjednostkę $\alpha 1$ rozpuszczalnej formy cykazy guanylowej (sGC, *GUCYIA3*), L-selektynę (*SELL*), białko wiążące syntaksynę (*STXBP2*) na występowanie niestabilnej dławicy piersiowej. Gen *GUCYIA3*, który koduje podjednostkę $\alpha 1$ sGC, kluczowego enzymu w szlaku sygnalizacji NO/cGMP. W wyniku defektu genetycznego w obrębie *GUCYIA3* dochodzi do zmniejszonej syntezy lub też powstawania nieprawidłowej funkcjonalnie sGC. W konsekwencji zaburzone jest hamowanie migracji komórek mięśni gładkich naczyń i agregacji płytek krwi. Gen *SELL* koduje L-selektynę, która jest białkiem adhezyjnym, zlokalizowanym na powierzchni leukocytów, uczestniczącym w procesach diapedezy. Jej główną funkcją jest przyłączenie leukocytów do śródbłonka. Gen *STXBP2* odpowiada za kodowanie białka wiążącego syntaksynę 2, która uczestniczy w regulacji stanu zapalnego i odpowiedzi immunologicznej, poprzez wpływ na transport wewnątrzkomórkowy, kontrolę tworzenia kompleksu SNARE oraz uwalnianie ziarnistości cytotoksycznych przez komórki NK.

Do badania zakwalifikowano 232 pacjentów z rozpoznaniem niestabilnej dławicy piersiowej (grupa badana) oraz 144 pacjentów bez istotnych zmian w badaniu koronarograficznym (grupa kontrolna). U każdego z uczestników badania określono częstość występowania polimorfizmów genów: rs7692387 genu *GUCYIA3*, 642C>T; (rs2205849) i

725C>T (rs2229569) genu *SELL*, rs188212047 [G/T (L212F)] genu *STXBP2*. Zebrano także informacje na temat chorób towarzyszących (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca) oraz oznaczono lipidogram i wskaźnik BMI. Polimorfizmy określono za pomocą dedykowanych sond hybrydujących.

W badaniu nie wykazano związku istotnego statystycznie pomiędzy badanymi polimorfizmami genów: rs7692387 *GUCY1A3*, 642C>T (rs2205849) i 725C>T (rs2229569) *SELL* a występowaniem niestabilnej dławicy piersiowej. Polimorfizmy rs7692387 *GUCY1A3* oraz rs2205849 i rs2229569 *SELL* nie wykazują związku z występowaniem cukrzycy i nadciśnienia tętniczego w grupie badanej. Wykazano jednak, że genotyp GG *GUCY1A3* (rs7692387) może predysponować do wystąpienia niestabilnej dławicy piersiowej u osób poniżej 55 roku życia. Genotyp TT *SELL* (rs2205849) może wiązać się ze zmniejszonym ryzykiem zachorowania na niestabilną dławicę piersiową u pacjentów w wieku powyżej 55 lat. Udowodniono także, iż genotyp AA *SELL* (rs2229569) może zwiększać ryzyko zachorowania na niestabilną dławicę piersiową u pacjentów w wieku powyżej 55 lat. W grupie badanej oraz kontrolnej u każdego z uczestników badania wykazano obecność genotypu GG *STXBP2* (rs188212047).

Podsumowując, badania nad strukturą genetyczną choroby wieńcowej mogą dostarczyć kluczowych informacji na temat patomechanizmu choroby, grupy osób o zwiększonej podatności na zachorowanie oraz wskazań do nowych dostępnych procedur terapeutyczno-diagnostycznych. Kontynuowanie badań nad podłożem genetycznym choroby wieńcowej może przyczynić się dalszego rozwoju kardiologii.