

Polymorfismus genu pro endotelin u pacientů se srdečním selháním – editorial

K. Horký

II. interní klinika kardiologie a angiologie 1. lékařské fakulty UK a VFN, Praha, přednosta prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.

Špinarová L et al. Má polymorfismus G8002A v genu pro endotelin význam pro další rizika u pacientů se srdečním selháním? Vnitř Lék 2006; 52(1): 34–39.

Chronické srdeční selhání představuje etiologicky multifaktoriální syndrom, na kterém se nejčastěji podílí ischemická choroba srdeční a dilatační kardiomyopatie, ale také dlouhotrvající neléčená nebo špatně léčená hypertenze, získané chlopenní vady, metabolické kardiomyopatie. Tento syndrom je charakterizován komorovou dysfunkcí, při níž srdce, přes dostatečné plnění komor, nedovede zajistit potřebný srdeční výdej k udržení metabolické potřeby tkání. Hemodynamické změny jsou doprovázeny aktivací celé řady neurohumorálních mechanismů, jako jsou katecholaminy, systém renin-angiotenzin-aldosteron, natriuretické peptidy, arginin-vazopresin, endotelin a další. Jejich aktivace významně ovlivňuje symptomatologii tohoto syndromu, progresi onemocnění a může sloužit jako prognostický ukazatel [9].

Plazmatické hladiny těchto působků jsou určovány stupněm funkční zátěže kardiovaskulárního aparátu, typem biosyntézy a uvolňováním jednotlivých působků (endokrinní, parakrinní a autokrinní působení) a genetickou predispozicí [7]. Genetické analýzy srdečního selhání spočívají většinou v asociačních studiích kandidátních genů, to jest porovnávání odchylek genů působků, které

se i za fyziologických stavů podílejí na regulaci kardiovaskulární homeostázy. Nejčastěji studovanými genetickými odchylkami – polymorfismy – jsou u chronického srdečního selhání polymorfismy genu pro angiotenzin konvertující enzym (ACE), reninový substrát, receptory pro angiotenzin II, aldosteron syntázu, β -adrenergní receptory, syntázu oxidu dusnatého (NOS) a další [4,5,7].

Asociační studie polymorfismu kandidátních genů u polygenických chorob nebo syndromů, jako jsou např. esenciální hypertenze nebo srdeční selhání, je spojeno s řadou obtíží. Jde o nepřesné vymezení nebo změny definice sledovaných syndromů (např. arteriální hypertenze), genetickou diverzitu lidské populace, mnohočetnost patogenetických mechanismů, malé počty sledovaných osob v souborech. Výhledově jsou však studie genetických odchylek kandidátních genů jistě slibné, včetně jejich klinického využití [5,7].

Tak již v poslední době sledování polymorfismů systému renin-angiotenzin-aldosteron (SRAA) přináší vedle rozšíření našich patogenetických znalostí a teoretických předpokladů i praktické výstupy [3]. Při sledování inserčně delečního polymorfismu genu pro ACE byl genotyp

DD asociován se zvýšeným rizikem a zhoršením prognózy u nemocných se srdečním selháním, častějším výskytem koronární nemoci, zhoršenou terapeutickou odpovědí na antihypertenziva, zvláště na ACE-inhibitory. Inserčně deleční polymorfismus ACE genu se podílí na individuální variaci sérových hodnot ACE a na vzniku vymaňování aldosteronu z inhibičního vlivu ACE-inhibitorů (aldosterone escape) [7]. Návrat koncentrace aldosteronu k výchozím zvýšeným hodnotám aldosteronu i přes pokračující léčbu ACEI je častější u DD homozygotů než u probandů s DI nebo II genotypem. Také T-344C polymorfismus genu pro aldosteron-syntázu (CYP11B2) je častěji asociován s tíží choroby a těžší dilatací levé komory. Vliv DD genotypu na masu levé komory ve spojení s vyšší hladinou plazmatického reninu jsme prokázali ve své práci u potomků hypertenzních rodičů [4]. Terapeutická účinnost nebo rezistence při antihypertenzní léčbě je asociována nejen s polymorfismy SRAA, ale i s polymorfismem genu pro endoteliální nitric-oxid syntázu [5].

Poněkud menší pozornost oproti výše vyjmenovaným polymorfismům byla věnována dalším významným humorálním mechanismům, jako

jsou endoteliny (endotelin 1–3, ev. ET 1–3, endotelin 4) a jednotlivým jejich receptorům (ET_RA a ET_RB). „Rodinu“ endotelinů tvoří 3 velmi podobné peptidy ET 1–3 kódované rozdílnými geny. Endoteliny jsou syntetizovány v buňkách ve formě velkého preprohormonu, který po štěpení proteázami tvoří biologicky inaktivní pro-peptid big endotelin. Tento big endotelin je pak štěpen endotelin-konvertujícím enzymem na vlastní účinný peptid. Menší část endotelinu je secernována do cirkulace, většina endotelinu je vydávána abluminálně směrem k hladkému svalstvu cév a podílí se na udržování bazálního cévního tonusu. Big endotelin, ET-1 a ET-3 jsou detekovatelné v krvi, ale jejich koncentrace je nízká a představuje pouze 25–30 % ET tvořeného endotelialními buňkami. Při tom daleko převažuje podíl big endotelinu, a proto je využíváno jeho stanovení jako citlivého markeru tíže onemocnění při chronickém srdečním selhání. Normální plazmatické hladiny big-endotelinu s velkou pravděpodobností vylučují přítomnost výraznějšího chronického srdečního selhání [8]. Podle autorů odrážejí plazmatické koncentrace big-endotelinu tíži choroby a jejich zvýšení do patologických hodnot není pravděpodobně geneticky determinováno. Avšak u pacientů se srdečním selháním a vysokým rizikem byly nalezeny rozdíly ve 2 polymorfismech genu pro ET-1 (polymorfismus G8002A a –3A/–4A) [7]. Studie poslední doby [6] svědčí pro účast endotelinového systému v regulaci baroreflexní senzitivity u lidí. Její snížení bylo prokázáno u probandů s C+1222T polymorfismem genu pro ET receptor A, a to jak u zdravých, tak hypertenzních osob. Longitudinální 15leté sledování genetické variability genu pro ET-1 u mladých osob prokázalo možný vliv na progresi TK a masu levé komory v závislosti na pohlaví a socioekonomickém prostředí [3].

Je zásluhou pracovní skupiny prof. MUDr. L. Špinarové, CSc., že na závažnou problematiku genetických odchylek endotelinu u srdečního selhání znovu upozornila v článku *Má polymorfismus G8001A v genu pro endotelin význam pro další rizika u pacientů se srdečním selháním?* v tomto čísle Vnitřního lékařství. Na dvou poměrně rozsáhlých souborech rozdílných typů srdečního selhání na podkladě ischemické choroby srdeční (133 pacientů) a dilatační kardiomyopatie (91 pacientů) autoři porovnávali rozdíly v distribuci genotypu G8002A pro endotelin v závislosti na dalších přídatných onemocněních. Prokázali, že nemocní se srdečním selháním na podkladě ischemické choroby srdeční s prodělaným infarktem myokardu nebo ischemickou chorobou dolních končetin mají častěji přítomnou alelu A a méně často přítomnou alelu G než ischemici bez těchto onemocnění. Autoři uzavírají, že genotyp s alelou A je spojen s vyšším rizikem přídatných onemocnění. U pacientů s dilatační kardiomyopatií nebyl nalezen rozdíl v genotypu G8002A a přítomnosti diabetes mellitus či ischemické choroby dolních končetin. Tato práce navazuje logicky na předchozí publikace prof. Špinarové a jejich spolupracovníků týkající se problematiky humorální odpovědi u srdečního selhání, plazmatických koncentrací big-endotelinu jako markeru závažnosti městnavého srdečního selhání, nebo 3 polymorfismů ET-1 u esenciální hypertenze [8,9,10].

Klinická a laboratorní charakteristika dvou základních skupin pacientů se srdečním selháním ukázala signifikantně vyšší prevalenci hypertenze, diabetes mellitus a hyperlipoproteinemie u srdečního selhání na podkladě ischemické choroby srdeční ve srovnání s pacienty s dilatačnou kardiomyopatií. Je škoda, že v těchto dvou základních, nedělených skupinách nebyly porovnány také rozdíly v polymorfismu genu

pro ET-1, ev. jejich závislost na stupni srdečního selhání. Navázalo by to na nálezy z předchozí práce Špinarové et al [8], v níž autoři prokázali signifikantní rozdíl v distribuci genotypů –3A/–4A i v genotypu 8002A u pacientů s chronickým srdečním selháním a kardiotorakálním indexem nad 60 %.

Toto zadání nebylo přímo v názvu práce, ale nabízí se jako vodítko k odstranění jednoho z obecných nedostatků genetických studií při dělení do dalších podskupin. Snaha o řešení významu polymorfismu genu ET-1 pro další rizika u srdečního selhání vedlo rozdělení podle genotypů do 3 podskupin, např. při porovnávání nemocných s ICHDK v tab. 4. u skupiny označené ICHDK+, k minimalizaci počtu probandů v jednotlivých podskupinách na počty 1 – 5 – 3 pacientů. Tyto malé počty oslabují klinický dopad jinak velmi zajímavých výsledků.

Diskusi může navodit i vlastní dělení selhávající ICHS na podskupiny po infarktu myokardu (jde také o formu ICHS) a s ICHDK. U všech těchto podskupin lze za základní onemocnění považovat aterosklerózu postihující různé řečiště v různých fázích. Navíc obě skupiny (po IM a s ICHDK) měly shodnou distribuci genotypů (G 0,718 a A 0,282 u obou skupin).

Interpretace výsledků studií genetických odchylek genu kódujícího ET-1 a srovnání mezi jednotlivými studiemi je obtížné už proto, že v současné době je popsáno celkem 12 polymorfismů genu pro ET-1, mimo další polymorfismy pro jeho receptory [1].

Přes poměrně rozsáhlou výzkumnou aktivitu na poli srdečního selhání ve světě je počet dobře naplánovaných a koordinovaných studií, které by určily přesné riziko specifického genového polymorfismu, nedostačující. Přes všechny tyto obtíže stoupá počet studií kandidátních genů

asociovaných s městnavým srdečním selháním a jistě není daleko doba, kdy bude léčba srdečního selhání „střížena“ podle genetické epidemiologie.

Práce podpořena výzkumným projektem MZO 64165.

Literatura

1. Diefenbach K, Nahad FA, Meisel Ch et al. Identification of Twelve Polymorphisms in the Endothelin-gene by Use of Fluorescently Labeled Oligonucleotides and PCR with Restriction Fragment Polymorphisms Analysis. Clin Chem 2004; 50: 448–451.
2. DiPasquale P, Cannizzaro S, Scalzo S et al. Cardiovascular effects of I/D angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in healthy subjects. Findings after follow-up of six years. Acta Cardiol 2005; 60: 427–435.
3. Dong Y, Wang X, Zhu H et al. Endothelin-1 Gene and Progression of Blood Pressure and Left Ventricular Mass. Longitudinal Findings in Youth. Hypertension 2004; 44: 884–890.
4. Heller S, Linhart A, Jindra A et al. Associations of -344/T/C aldosterone synthase polymorphism (CYP11B2) with left ventricular structure and humoral parameters in young normotensive men. Blood Pressure 2004; 13: 158–163.
5. Jáchymová M, Horký K, Bultas J et al. Association of the Glu298Asp polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene with essential hypertension resistant to conventional therapy. Biochem Biophys Res Commun 2001; 284: 426–430.
6. Ormezzano O, Poirier O, Mallion JM et al. A polymorphisms in the endothelin-A receptor gene is linked to baroreflex sensitivity. J Hypertens 2005; 23: 2019–2026.
7. Passoti M, Repetto A, Tavazzi L et al. Genetic predisposition to heart failure. Med Clin N Am 2004; 88: 1145–1192.
8. Špinarová L, Špinar J, Vašků A et al. Big endothelin in chronic heart failure: marker of disease severity or genetic determination? Int J Cardiol 2004; 93: 63–68.
9. Vašků A, Izakovičova-Holla L, Tschplova S et al.: An association of three polymorphisms in the gene coding for endothelin-1 (ET-1) in essential hypertension. Atherosclerosis 2000; 151: 255 (Abstract).

prof. MUDr. Karel Horký, DrSc., FACP
www.vfn.cz
e-mail: khork@lfl.cuni.cz

Doručeno do redakce: 11. 11. 2005

www.kardiologickarevue.cz