Użyteczność polimorfizmu A1/A2 genu glikoproteiny płytkowej IIIa w stratyfikacji ryzyka w chorobie niedokrwiennej serca

dr hab. med. Grzegorz Dzida

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna im. prof. F. Skubiszewskiego, Lublin

Polimorfizm A1/A2 genu płytkowej glikoproteiny IIIa od czasu jego opisania pod koniec lat 80. ubiegłego wieku stanowi przedmiot dużego zainteresowania genetyków, klinicystów i farmakologów. W bazie MEDLINE można znaleźć ponad 1700 publikacji na temat tego polimorfizmu i ich liczba systematycznie wzrasta. Dotyczą one zarówno zaburzeń czynności płytek krwi z trombastenią Glanzmana, jak i różnych zagadnień związanych z czynnikami ryzyka, przebiegiem klinicznym, terapią oraz powikłaniami choroby niedokrwiennej serca i jej poszczególnych postaci klinicznych.

O tak dużym zainteresowaniu tym właśnie polimorfizmem zadecydowały: dość prosta i wiarygodna metodyka jego wykrywania (PCR-RFLP) oraz pojawienie się leków swoiście blokujących ten receptor płytkowy.

Przegląd piśmiennictwa sugeruje pewien niedostatek prac poświęconych farmakogenetyce inhibitorów glikoproteiny IIb/IIIa. Powodem jest przypuszczalnie małe zainteresowanie firm farmaceutycznych produkujących blokery GPIIb/IIIa. Nie dysponujemy przekonującymi danymi o związkach polimorfizmu ze skutecznością tej grupy leków. Ukazały się natomiast prace sugerujące związek polimorfizmu GPIIb/IIIa ze skutecznością kwasu acetylosalicylowego i pochodnych tienopirydyny.

Płytkowy receptor IIb/IIIa odgrywa kluczową rolę w tworzeniu się zakrzepu, bowiem jego połączenie z fibrynogenem lub czynnikiem von Willebranda jest końcowym, wspólnym efektem stymulacji płytek przez różne czynniki. Z drugiej strony jednak gotowość prozakrzepowa uwarunkowana jest także stężeniem fibrynogenu. Związek polimorfizmu ze stężeniem fibrynogenu wykazano dla osób z genotypem A1/A1, a następnie również dla nosicieli allela A2. Wyniki badań są, jak widać, sprzeczne.

Metaanalizy badań dotyczących polimorfizmu A1/A2 wskazują, że jego związek z ogólnym ryzykiem choroby niedokrwiennej serca oraz poszczególnych incydentów wieńcowych jest słaby. Bardziej istotne zależności wykryto w przypadku badań dotyczących ściślej sprecyzowanych grup badanych, o czym piszą Autorzy przedstawionej pracy w dyskusji.

Na podkreślenie zasługuje to, że prezentowana praca ma charakter prospektywny, a grupa badana została dokładnie scharakteryzowana klinicznie, co pozwoliło na przeprowadzenie analizy wieloczynnikowej.

Okres obserwacji obejmował 1 rok. Zachęcałbym Autorów pracy do jej kontynuacji. Analiza wyników dłuższej obserwacji zapewne spotka się z zainteresowaniem.

Szczególną uwagę należałoby poświęcić pacjentom z cukrzycą. Chorzy ci wykazują bowiem cechy trombofilii spowodowanej wieloczynnikową stymulacją płytek krwi. Ostatecznym efektorem tej stymulacji są właśnie receptory IIb/IIIa, co potwierdza skuteczność ich blokowania w tej grupie chorych.

Autorzy krytycznie oceniają liczebność grupy badanej, ale wydaje się ona wystarczająca do weryfikacji założonej przez nich hipotezy badawczej. Do jednoznacznego określenia znaczenia polimorfizmu A1/A2 genu glikoproteiny płytkowej IIb/IIIa jako czynnika ryzyka potrzebna byłaby grupa licząca ponad 50 tys. pacjentów. Właśnie w zbyt małej liczebności grup badanych upatruje się przyczyn sprzeczności w publikowanych wynikach badań. Dotyczy to nie tylko polimorfizmu będącego przedmiotem pracy, ale również między innymi polimorfizmu I/D genu konwertazy angiotensyny I [1]. Możliwe wydają się dwa rozwiązania tego problemu. Pierwsze to wielkie wieloośrodkowe projekty badawcze, drugie natomiast – metaanalizy mniejszych badań, w których komentowana praca niewątpliwie może znaleźć swoje miejsce.

Pismiennictwo

1. Morgan TM, Coffey CS, Krumholz HM. Overestimation of genetic risks owing to small sample sizes in cardiovascular studies. *Clin Genet* 2003; 64: 7-17.