

Genetsko testiranje rizika kardiovaskularnih bolesti

S prof. dr. S. E. Humphriesom razgovarala je Lea Rukavina, dr. med.

Na V. hrvatskom kongresu o aterosklerozi prof. Humphries je kao vodeći stručnjak na području genetike kardiovaskularnih bolesti govorio o sasvim novom području određivanja rizika za razvoj bolesti u svakog pojedinca, pomoću DNA- temeljenih genetičkih testova. Iako se njihova opća primjena očekuje tek u idućih 10-ak godina, smatra se da kombinacija pažljivo izabranih rizičnih genotipova i konvencionalnih rizičnih čimbenika može biti mnogo korisnija u prognozi rizika kardiovaskularnih bolesti nego konvencionalni rizični čimbenici sami

Profesor kardiovaskularne i molekularne genetike S. E. Humphries direktor je Centra za kardiovaskularnu genetiku, otvorenog 2002. godine u Londonu, u sklopu laboratorija Britanske zaklade za srčane bolesti. Jedan je od najcjenjenijih svjetskih stručnjaka na području genetike kardiovaskularnih bolesti, a cilj njegovih istraživanja je određivanje genetskih čimbenika koji pridonose individualnom riziku razvoja koronarne bolesti srca. Na V. hrvatskom kongresu o aterosklerozi, s međunarodnim sudjelovanjem, održanom od 21. do 24. rujna ove godine u Zadru, prof. Humphries je održao uvodno predavanje na kome je predstavio dosadašnje rezultate istraživanja genetskih i konvencionalnih čimbenika rizika kao predskazatelja 10 godišnjeg rizika koronarne bolesti u zdravih muškaraca u Velikoj Britaniji.

MEDIX Profesore Humphries možete li nam reći gdje smo došli na području genetike kardiovaskularnih bolesti, odnosno ateroskleroze?

PROF. HUMPHRIES Dogurali smo daleko, ali još je puno toga pred nama. Prije tri ili četiri godine je otkriven redosljed cijelog ljudskog genoma, a prošle je godine i nadopunjen. Izvorna šifra ljudskog bića je u našim rukama. Problem je u tome što je ne možemo još cijelu iščitati, razumijemo samo mali dio informacija koje su u njoj pohranjene. Na nama je da u idućih pet ili deset godina shvatimo što nam govori. To nam neće dati samo uvid u bolesti srca, već i u ostale vrlo učestale bolesti u zapadnom svijetu, kao što su pretilost, demencija, osteoporoz i sl. Trenutačno se tek dvanaestak gena povezuje s rizikom kardiovaskularnih (KV) bolesti, ali to je tek početak. Vrlo sam uzbuđen, genetičar sam koji radi upravo na tom području, ali sam i vrlo dobro svjestan da je još dugi put pred nama.

MEDIX Čuli smo da postoje genetički testovi koji mogu identificirati pojedince povećanog rizika za razvoj ateroskleroze. Koliko su ti testovi pouzdani?

PROF. HUMPHRIES Postoji specifična situacija u kojoj su ti testovi vrlo pouzdani. Radi se o obiteljskoj hiperkolesterolemiji (OH). Osobe koje boluju od te bolesti imaju obiteljski naslijeđen vrlo visoki kolesterol, uzrokovan pojedinačnom mutacijom na jednom od tri različita gena u pojedinog bolesnika. OH homozigoti se prezentiraju ekstremnom hiperkolesterolemijom i do puberteta teškom koronarnom bolešću srca, dok je u OH heterozigota klinička ekspresija varijabilna, ovisno o tipu mutacije gena za LDL recep-

tore, učinku modificirajućih gena i okolišnim čimbenicima. U 60-70% bolesnika kod kojih zbog visokog kolesterola i rane pojave srčanih bolesti u obiteljskoj anamnezi sumnjamo na OH, možemo primijeniti molekularne tehnike i saznati točan uzrok bolesti na molekularnoj razini. Ta informacija je korisna u identificiranju bolesnika s rizikom razvoja KV incidenata, ali je i važno napraviti testove na njihovim rođacima jer će se učinci mutiranog gena koji uzrokuje visoki kolesterol prenositi s dotične osobe na okvirno polovicu njegove/njezine djece. Polovica braće ili sestara dotične osobe će imati isti poremećaj. Ako je mutacija naslijeđena primjerice od oca, onda će i ujac i ujne, a sukladno tome i bratići, sestrične i nećaci



Profesor Humphries jedan je od najcjenjenijih svjetskih stručnjaka na području genetike kardiovaskularnih bolesti, a cilj njegovih istraživanja je određivanje genetskih čimbenika koji pridonose individualnom riziku razvoja koronarne bolesti srca. Na V. hrvatskom kongresu o aterosklerozi prof. Humphries je održao uvodno predavanje na kome je predstavio dosadašnje rezultate istraživanja genetskih i konvencionalnih čimbenika rizika kao predskazatelja 10 godišnjeg rizika koronarne bolesti u zdravih muškaraca u Velikoj Britaniji

dotične osobe također imati naslijeđenu bolest. Otkrićem mutacije u jednog člana obitelji možemo primjenom jednostavnog, brzog i jeftinog testa koji se temelji na dobivanju DNK stanica iz uzorka ispirka usta (*Mouth wash sample*) otkriti mutacije i u ostatku obitelji te ih adekvatno liječiti.

MEDIX Koje bi se preventivne i terapijske mjere trebale primijeniti u tih bolesnika?

PROF. HUMPHRIES Postoje pouzdani dokazi da bolesnici s obiteljskom kolesterolemijom jako dobro reagiraju na lijekove iz grupe statina. Postoje različite grupe statina, pri čemu su neke učinkovitije, pa su tako i bolesnicima s OH i visokim kolesterolom potrebni noviji, snažniji statini, iako će im u osnovi svaka grupa pomoći u smanjivanju rizika. Drugu važnu stvar, posebno u djece, čini prihvaćanje pravilnog stila života. Djeca ne smiju postati pretila, moraju se redovito baviti tjelesnom aktivnošću i najvažnije od svega – ne smiju početi pušiti. Svi rizični čimbenici za razvoj kardiovaskularnih bolesti dvostruko povećavaju rizik u bolesnika s obiteljskom hiperkolesterolemijom. Puno je lakše i pametnije stvoriti zdrave navike u djece, jer će ih se tada pridržavati cijeli život, nego čekati da se s 35 godina razvije bolest i tada intervenirati, uz puno slabije rezultate. Dakle – prevencija ispred terapije.

MEDIX Biste li mogli izdvojiti skupinu statina s najboljim učinkom u bolesnika s obiteljskom hiperkolesterolemijom?



Kao jedan od glavnih nasljednih čimbenika rizika za kardiovaskularne bolesti prof. Humphries navodi obiteljsku hiperkolesterolemiju (OH). U 60-70% bolesnika kod kojih se zbog visokog kolesterola i rane pojave srčanih bolesti u obiteljskoj anamnezi sumnja na OH, mogu se primijeniti molekularne tehnike i saznati točan uzrok bolesti na molekularnoj razini. Otkrićem mutacije u jednog člana obitelji moguće je primjenom jednostavnog, brzog i jeftinog testa koji se temelji na dobivanju DNK stanica iz uzorka ispirka usta (*Mouth wash sample*) otkriti mutacije i u ostatku obitelji te ih adekvatno liječiti – ističe prof. Humphries



Cilj korištenja genetskih informacija u skorijoj budućnosti je upravo motivirati ljude na promjenu stila života. Zadaća liječnika je pacijenta savjetovati o pravilnom načinu života, a to je i glavni savjet koji prof. Humphries poručuje hrvatskim liječnicima

PROF. HUMPHRIES Ne želim reklamirati niti jedan proizvod pojedine farmaceutske industrije jer su svi statini učinkoviti u tih bolesnika. Problem nastaje ako u nekog bolesnika visoku razinu kolesterola uspijete sniziti za 20%, primjerice sa 7 mmol/L na 5 mmol/L; isto biste željeli postići i u bolesnika s obiteljskom hiperkolesterolemijom. Oni često imaju još više razine kolesterola (čak 9 mmol/L), čije snižavanje za 20% još uvijek nije dovoljno, te i dalje ostaju pod velikim rizikom. U tom slučaju se učinkovitim pokazala kombinirana terapija različitim statina, kao i drugih lijekova koji snižavaju razinu kolesterola. Jedan od novijih lijekova je i ezetimib, koji sprječava apsorpciju kolesterola iz crijeva.

MEDIX Koji su pak najznačajniji rizici kod ljudi bez obiteljske hiperkolesterolemije i ima li smisla kod njih provoditi genetičke testove?

PROF. HUMPHRIES To je upravo ono na što će u idućih pet ili deset godina biti usmjerena istraživanja. Broj pretilih osoba se povećava; upravo će epidemija pretilosti u idućih desetak godina postati klinički najznačajniji čimbenik rizika. S pretilosti je povezan i dijabetes, koji osim oštećenja regulacije glukoze povećava vaskularna oštećenja i uzrokuje disbalans lipida. Razina LDL kolesterola raste, a zaštitnog HDL kolesterola pada. Pretilost, dijabetes i vaskularna oštećenja su dakle međusobno povezani, podložni liječenju, ali i puno važnijoj prevenciji. Obični savjeti o zdravom životu nažalost ne djeluju. Činjenica je, međutim, da postoje ljudi koji puno jedu, a ostaju mršavi, dok s druge strane neki dobiju na težini čim "pogledaju kolač". Ako bi se genetskim testovima moglo izdvo-

jiti ljude koji su pod većim rizikom od razvoja pretilosti i dijabetesa, postoji nada da bismo ih mogli motivirati na mršavljenje. Cilj korištenja genetskih informacija u skorijoj budućnosti je upravo motivirati ljude na promjenu stila života.

MEDIX Hoće li cijena genetičkih testova biti prihvatljiva za tržište da bi se oni primjenjivali u te svrhe?

PROF. HUMPHRIES Ti su testovi relativno skupi. Cijena je oko 100 eura za test koji obuhvaća 5-10 različitih gena. Očito cijena ovisi i o broju testova koji se rade. Iako se danas rade samo u istraživačkim laboratorijima, možda će se u skorijoj budućnosti deseci tisuća testova primjenjivati već pri prijamu u bolnicu ili posjetu liječniku opće medicine. Tada će sigurno i cijena pasti. U idućih 5-10 godina, uz ovakav napredak tehnologije, cijena sigurno više neće biti problem. Ono što jest problem je nepoznavanje još uvijek velikog broja od ukupno 25.000 gena, pa nismo u stanju odabrati najprimjerenije gene za testove određenih karakteristika ili bolesti. Moramo se posvetiti istraživanju uobičajenih uzroka pretilosti, dijabetesa i ateroskleroze, te pričekati par godina na početak primjene genetskih testova.

MEDIX Gdje se sve u Europi mogu napraviti ti testovi?

PROF. HUMPHRIES Postoje sigurno tri ili četiri laboratorija u Europi koja se time intenzivno bave. Često rade na pojedinim uskim područjima, kao što su primjerice genetski uzroci visokih lipida ili genetske odrednice stvaranja ugrušaka. Moj laboratorij pokušava raditi na svim područjima te ih ujediniti. Postoje i tvrtke za prodaju laboratorijskih kitova za testove, koje se oglašavaju preko interneta, ali smatram da ti kitovi nemaju dokazanu kliničku korist. Da mene pitate želim li takav test, rekao bih ne i ostavio novac u džepu.

MEDIX Što savjetujete hrvatskim liječnicima u pristupu prevenciji kardiovaskularnih bolesti?

PROF. HUMPHRIES Prvo, treba aktivno tražiti obitelji sa velikim rizikom. Takvih bolesnika nema mnogo, ali ih treba liječiti agresivno. Ostale bolesnike treba razmatrati s multifaktorijskog stajališta, uzevši u obzir cjelovitu sliku. Nije dovoljno nekome samo dati statin, već ga je potrebno savjetovati o pravilnom načinu života. Preporučiti prestajanje pušenja sigurno je najvažnija pojedinačna stvar koja se može učiniti. Ako uz to hrvatski liječnici mogu spriječiti ljude da postanu debeli, uštedjeli su državi milijune eura. **M**