

ZNAČAJ GENETSKIH POLIMORFIZAMA U AKUTNOM KORONARNOM SINDROMU*Bojan Milovanović¹*¹Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd, Srbija**THE INFLUENCE OF GENETIC POLYMORPHISMS IN ACUTE CORONARY SYNDROME***Bojan Milovanović¹*¹Institute for Cardiovascular Diseases Dedinje, Belgrade, Serbia**Sažetak**

Uticaj genetskih polimorfizama u kardiologiji postaje sve više ispitivan, kako vezano za izbor terapije, tako i za stratifikaciju rizika kod pacijenata obolelih od akutnog koronarnog sindroma. Akutni koronarni sindrom (AKS) obuhvata različite bolesti uzrokovane naglim smanjenjem protoka krvi do srca. Bolest koronarne arterije i akutni koronarni sindrom su glavni uzroci smrtnosti u razvijenim zemljama, pri čemu genetski faktori mogu imati značajnu ulogu u njihovom nastanku i progresiji, delujući u sadejstvu sa tradicionalnim, promenljivim faktorima rizika. Studije su identifikovale brojne genetske polimorfizme povezane sa akutnim koronarnim sindromom, kao što su polimorfizmi gena za apolipoprotein E, proprotein konvertazu subtilizin/keksin tipa 9, interleukin-6, C-reaktivni protein, endotelijalnu sintazu azot-monoksida, kao i gena za inhibiciju migracije makrofaga, koji predviđaju povećani rizik od AKS. Drugi geni, kao što je transporter ABC klase A1, utiču na smanjenje rizika od koronarne arterijske bolesti. Genetsko testiranje je od ključne važnosti za razvoj personalizovanog pristupa lečenju i poboljšanje stratifikacije rizika, omogućavajući zdravstvenim radnicima da prilagode intervencije na osnovu individualnih genetskih profila. Dodatno, informacije o genetskom profilu mogu bolje usmeriti dalje praćenje i preventivne strategije za pacijente sa visokim rizikom, naglašavajući značaj porodičnog testiranja za ranu intervenciju. Međutim, izazovi i dalje postoje u interpretaciji rezultata genetskih testova, posebno kod genskih varijacija nejasnog značaja, što može otežati procenu rizika i donošenje kliničkih odluka. U celini, integracija genetskog znanja u kliničku praksu vodi unapređenju terapijskog i preventivnog pristupa u lečenju kardiovaskularnih bolesti.

Ključne reči: akutni koronarni sindrom, genski polimorfizam, procena rizika

Abstract

The influence of genetic polymorphisms in cardiology has become increasingly relevant for the choice of therapeutic approach and risk assessment in patients with Acute Coronary Syndrome (ACS). Acute Coronary Syndrome is a syndrome of various diseases due to an abrupt reduction in blood flow to the heart. Coronary artery disease and acute coronary syndrome are the major causes of mortality in the developed world, with genetics contributing significantly to their development alongside the traditional risk factors. Studies have identified several genetic polymorphisms associated with acute coronary syndrome, such as polymorphisms in the apolipoprotein E, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, interleukin-6, C-reactive protein, endothelial nitric oxide synthase, and macrophage migration inhibitory factor genes, which predict an increased risk of ACS. Other genes, such as ATP-binding cassette transporter A1, reduce the risk of coronary artery disease. Genetic testing is crucial for the development of personalized treatments and the improvement of risk stratification, allowing healthcare providers to tailor interventions based on individual genetic profiles. Furthermore, genetic information can better navigate further long-term monitoring and preventive strategies for high-risk patients, emphasizing the importance of family screening for early intervention. However, challenges persist in interpreting genetic test results, particularly with variants of uncertain significance, which may complicate risk assessment and clinical decision-making. Overall, integrating genetic knowledge into clinical practice can guide us towards improved therapeutic and preventive strategies in cardiovascular diseases.

Key words: acute coronary syndrome, genetic polymorphism, risk assessment

Uvod

Akutni koronarni sindrom (AKS) predstavlja grupu kliničkih entiteta koji uključuju nestabilnu anginu pektoris i akutni infarkt miokarda, a nastaju zbog iznenadnog smanjenja ili prekida protoka krvi kroz koronarne arterije. Epidemiološki, AKS je vodeći uzrok smrtnosti i invaliditeta u svetu, sa procenama da je svake godine više od 7 miliona ljudi širom sveta pogođeno infarktom miokarda (1). Rizik za AKS raste s godinama, a faktori poput hipertenzije, dijabetesa, pušenja i dislipidemije značajno povećavaju verovatnoću za njegov razvoj (2). Klinički, AKS se karakteriše brzim početkom simptoma, teškom anginom i potencijalnim razvojem srčanog zastoja ili aritmija koje zahtevaju hitnu medicinsku intervenciju (3). Socioekonomski, AKS ima ogroman socioekonomski uticaj, s visokim troškovima hospitalizacija, lečenja i rehabilitacije, kao i smanjenom produktivnošću radne snage (4). Prema istraživanjima, smanjenje rizika od AKS-a i adekvatno upravljanje faktorima rizika mogu značajno poboljšati prognozu i kvalitet života pacijenata (5). S obzirom na to da AKS postaje sve veći globalni javnozdravstveni problem, nije iznenađujuće što se veliki deo medicinskih istraživanja sada fokusira na identifikaciju genetskih i spoljašnjih faktora koji doprinose razvoju ove multifaktorske bolesti (6). Iako je prepoznavanje i lečenje utvrđenih faktora rizika za koronarnu bolest ključno, istraživanja koja nastoje da razjasne genetsku osnovu koronarne bolesti jednako su važna jer omogućavaju razvoj novih dijagnostičkih i terapijskih metoda (7). Pored tradicionalnih faktora rizika, najnovija istraživanja u oblasti genetike pokazuju da geni mogu imati značajnu ulogu u razvoju ateroskleroze. Studije asocijacije na nivou genoma identifikovale su veliki broj lokusa povezanih s razvojem bolesti koronarnih arterija i infarkta miokarda (8).

Genetski polimorfizmi u akutnom koronarnom sindromu

Genetski faktori mogu biti značajni u dijagnostici, izboru terapije, proceni rizika i prognozi AKS-a. Razumevanje uloge različitih genetskih varijanti može poboljšati ukupni terapijski pristup ovim pacijentima. U tom smislu, niz gena i njihovih varijacija je istraživanih, kako mehanizmi kojima podstiču nastanak AKS-a tako i njihov klinički značaj i eventualni potencijal za inovativne terapijske pristupe. Brojni polimorfizmi jednog nukleotida (SNPs) povezani su sa AKS-om, posebno u genima uključenim u procese kao što su metabolizam lipida, inflamacija, funkcije endotela i agregacija trombocita. Tako, APOE (Apolipoprotein

E) ima ključnu ulogu u metabolizmu lipida, transportu holesterola i uklanjanju lipoproteina bogatih trigliceridima. Haplotipovi $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ i $\epsilon 4$ značajno utiču na nivo LDL-C i HDL-C. Jedan od primera je $\epsilon 4$ haplotip koji je povezan sa višim nivoima LDL-C i povećanim rizikom za aterosklerozu i akutni koronarni sindrom (AKS). Klinički, genotip APOE se koristi za procenu kardiovaskularnog rizika (9). Drugi gen je PCSK9 (Proprotein konvertaza subtilizin/keksin tipa 9), posebno SNP rs11591147 (R46L). On ima ključnu ulogu u regulaciji nivoa LDL holesterola tako što podstiče razgradnju LDL receptora u jetri, smanjujući njihovu sposobnost uklanjanja LDL čestica iz cirkulacije. SNP rs11591147 (R46L) je varijanta sa smanjenom funkcijom (loss-of-function), koja smanjuje aktivnost PCSK9, dovodeći do povećane ekspresije LDL receptora i nižih nivoa LDL-C u krvi, što smanjuje rizik od ateroskleroze i akutnog koronarnog sindroma. Ova varijanta ima potencijalni klinički značaj, jer osobe sa ovom mutacijom prirodno imaju niži rizik od kardiovaskularnih bolesti (10). Geni koji kodiraju proteine koji učestvuju u procesima inflamacije takodje su ispitivani i pokazalo se da i njihov efekat može biti značajan u razvoju AKS-a. IL-6 (Interleukin-6) je proinflamatorni citokin koji igra ključnu ulogu u regulaciji imunog odgovora, inflamacije i hematopoeze, a povezan je i sa razvojem ateroskleroze i akutnog koronarnog sindroma (AKS). SNP rs1800795 (-174G>C) utiče na ekspresiju gena IL6, pri čemu G alela povećava produkciju IL-6 u inflamatornim stanjima, što doprinosi sistemskoj inflamaciji, oštećenju endotela i destabilizaciji aterosklerotskih plakova. Povišeni nivoi IL-6 kod osoba sa G alelom ovog SNP-a povezani su sa većim rizikom od AKS-a, što ga čini potencijalnim biomarkerom za stratifikaciju rizika i ciljanu terapiju (11). CRP (C-reaktivni protein) je marker akutne faze inflamacije, koji se proizvodi u jetri kao odgovor na stimulaciju proinflamatornim citokinima, poput IL-6. Njegov polimorfizam, poput SNP-a rs1205, može uticati na koncentraciju CRP-a u cirkulaciji i tako biti povezan s predispozicijom za kardiovaskularne bolesti, metaboličke poremećaje i hronične inflamatorne bolesti. Klinički značaj CRP-a ogleda se u njegovoj upotrebi za procenu nivoa inflamacije, praćenje efekata terapije i predikciju rizika od kardiovaskularnih događaja (12). NOS3 (endotelijalna sintaza azot-monoksida) je enzim koji katalizuje proizvodnju azot-monoksida (NO) u endotelijalnim ćelijama, ključnog molekula za vazodilataciju i regulaciju vaskularnog tonusa. Polimorfizam rs1799983 (Glu298Asp) uključuje zamenu glutaminske kiseline (Glu) asparaginskom kiselinom (Asp) na poziciji 298 i povezan je s promenjenom funkcijom enzima, što

može uticati na vaskularnu reaktivnost i povećati rizik od hipertenzije, ateroskleroze i drugih kardiovaskularnih bolesti. Klinički značaj ovog SNP-a leži u potencijalnoj primeni kao biomarkera za procenu rizika i personalizovani pristup terapiji (13). Ispitivan je i uticaj MIF (macrophage migration inhibitory factor), gena koji kodira istoimeni citokin sa ključnom ulogom u imunološkom odgovoru. MIF deluje kao proinflamatorni medijator, stimulišući proizvodnju drugih citokina poput TNF- α i IL-1 β , inhibiciju p53-apoptoze i modulaciju aktivnosti imunskih ćelija, što ga čini značajnim u regulaciji inflamatornih i imunoloških procesa. MIF gen sadrži različite polimorfizme koji mogu uticati na ekspresiju proteina i njegove funkcije u inflamatornim procesima: Polimorfizam rs755622 se nalazi u promotorskoj regiji gena, a prisustvo C alela je povezana s povećanom ekspresijom MIF-a, što može doprineti većem inflamatornom odgovoru (14). MIF podstiče zapaljenje regrutovanjem monocita i T-ćelija u aterosklerotske lezije, čime doprinosi nestabilnosti aterosklerotičnog plaka (15). Dobar primer protektivnog dejstva je ABCA1 (Transporter ABC klase A1), koji ima ključnu ulogu u transportu fosfolipida i holesterola sa ćelijske membrane na apolipoprotein A-I (apoA-I), omogućavajući stvaranje prebeta-HDL čestica koje se dalje konvertuju u zreli HDL. Mehanizam dejstva uključuje ATP-zavisni transport lipida, čime se olakšava reverzni transport holesterola iz perifernih tkiva do jetre za eliminaciju putem žuči. Klinički značaj ABCA1 ogleda se u regulaciji nivoa HDL-a, prevenciji ateroskleroze i povezanosti polimorfizma rs2230806 (R219K) sa smanjenim rizikom od koronarne arterijske bolesti (16). Drugi važni geni koji su mnogim studijama ispitivani su mahom vezani za proteine koji učestvuju u agregaciji trombocita, trombozi i koagulaciji, metabolizmu masnih kiselina i cisteina. Svi ovi SNP-ovi pružaju uvid u molekularne mehanizme koji leže u osnovi ACS-a i mogu doprineti personalizovanim medicinskim pristupima, kao što su stratifikacija rizika, strategije prevencije i ciljana terapija.

Uticaj kardiogenetike na terapijski, preventivni i dugoročni pristup lečenju AKS-a

Farmakološko lečenje i dalje ima ključnu ulogu u terapiji AKS-a. Standardno lečenje često uključuje kombinaciju antiplateletnih lekova poput aspirina i klopidoigrela, antikoagulanasa, beta-blokatora i statina. Ovi lekovi imaju za cilj ublažavanje simptoma, poboljšanje protoka krvi i sprečavanje pojave daljih komplikacija. Poznavanje genetskog profila pacijenta može usmeriti terapijski pristup pojedincu sa viso-

kim rizikom od AKS-a, pa tako pacijenti kod kojih su identifikovani genotipovi visokog rizika mogu imati koristi od agresivnijih preventivnih mera ili prilagođenije farmakoterapije (17). Genetske varijante mogu poboljšati stratifikaciju rizika, nadmašujući možda i ulogu tradicionalnih kliničke faktora u pojedinim slučajevima, te pacijenti sa određenim, specifičnim polimorfizmima mogu biti pažljivije praćeni zbog mogućnosti razvoja kardiovaskularnih događaja, što omogućava pravovremene intervencije (18). Razumevanje genetske predispozicije može u daljem toku dovesti do razvoja ciljanih terapija usmerenih na specifične puteve povezane sa AKS-om. Sveobuhvatan pristup pacijentima obolelim od akutnog koronarnog sindroma podrazumeva i jasno definisane preventivne mere. Redovni zdravstveni pregledi, modifikacija životnih navika (poput uravnotežene ishrane, redovne fizičke aktivnosti i izbegavanja pušenja, kontrole lipidnog profila, itd.) sastavni su delovi kako primarne tako i sekundarne prevencije u savremenom terapijskom pristupu AKS-u. Laboratorijsko testiranje i ovde može doprineti, jer genetsko testiranje može pružiti dragocene informacije o genetskoj predispoziciji pacijenta za razvoj AKS-a, koji uz eventualno prisutne promenljive faktore rizike vode bržem razvoju bolesti i lošijoj prognozi. Genetsko testiranje pruža i mogućnosti za rani skrining članova porodice i identifikaciju onih koji su u povećanom riziku. Ovo savetovanje je posebno važno zbog genetskih rezultata testiranja, koji ponekad mogu doneti varijante neodređenog značaja (VUS), koje ne daju konačne odgovore u pogledu rizika od bolesti ili strategija lečenja. U tim slučajevima, preporučuje se dalje upućivanje na sveobuhvatnu kardiogenetsku evaluaciju u specijalizovanim centrima. VUS predstavljaju genetske promene za koje trenutno nema dovoljno dokaza da se klasifikuju kao patogene ili benigne. U kontekstu kardiovaskularnih bolesti, prisustvo VUS može otežati procenu rizika i donošenje kliničkih odluka. Istraživanja su pokazala da VUS mogu biti povezane sa lošijim kliničkim ishodima. Pored toga, longitudinalna istraživanja su pokazala da nosioci VUS mogu doživeti progresivne promene na srcu, kao što su povećanje veličine leve komore, u poređenju sa nenosiocima. Ove promene mogu ukazivati na to da VUS doprinose razvoju srčane disfunkcije i ne bi trebalo da se smatraju beznačajnim (19). Međutim, interpretacija VUS ostaje izazov zbog varijabilne penetracije određenih genetskih varijanti; prisustvo genetske varijante ne mora uvek korelirati sa kliničkom manifestacijom bolesti. Takođe, genetski testovi, kao i svaki laboratorijski test, mogu dati lažno pozitivne i lažno negativne rezultate.

Zaključak

Genetsko testiranje značajnih genetskih varijanti povezanih sa kardiovaskularnim bolestima ima veliki uticaj na razumevanje akutnog koronarnog sindroma (AKS) i poboljšanje ishoda pacijenata. Istraživanje genetskih varijanti povezanih sa akutnim koronarnim sindromom je važno radi boljeg razumevanja samih mehanizama sindroma, kao i za unapredjenje terapijskog pristupa. Kako istraživanja nastavljaju da otkrivaju složenost genetskih uticaja na kardiovaskularne bolesti, integracija ovih novih saznanja u kliničku praksu jeste danas izazov, ali i sutrašnji osnov za stvaranje personalizovanih pristupa lečenju u kardiologiji. Genetsko testiranje ne samo da poboljšava procenu rizika, već i usmerava lečenje koje vodi poboljšanju zdravstvenog stanja pacijenata i poboljšanju kvaliteta života obolelih.

Literatura

- World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases. *Circulation*. 2001;104(22):2746-2753.
- Sabatine MS. Acute coronary syndromes: diagnosis and management. *Heart*. 2009;95(2):96-103.
- Gaziano TA, Reddy KS. Cardiovascular disease. *The Lancet*. 2005;366(9496):887-898.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315-2381.
- Kullo IJ, Ding K. Mechanisms of disease: The genetic basis of coronary heart disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4:558-569.
- Delles C, McBride MW, Padmanabhan S, et al. The genetics of cardiovascular disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19:309-316.
- Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, Thompson JR, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013;45:25-33. doi: 10.1038/ng.2480.
- Bennet AM, et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. *JAMA*. 2007;298(11):1300-1311. doi: 10.1001/jama.298.11.1300.
- Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-156. doi: 10.1038/ng1161.
- Smith JD, et al. Association of IL-6 polymorphism with systemic inflammation and coronary artery disease: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):468-476.
- Ligthart S, Vaez A, Vosa U, et al. Genome analyses of >200,000 individuals identify 58 loci for chronic inflammation and highlight pathways that link inflammation and complex disorders. *Am J Hum Genet*. 2018;103(5):691-706.
- Khurshid S, Hafeez M, Zehra A, Butt N. Role of eNOS gene polymorphism in vascular diseases: A systematic review. *World J Clin Cases*. 2021;9(27):8142-8158. doi: 10.12998/wjcc.v9.i27.8142.
- Luo JY, Fang BB, Du GL, et al. Association between MIF gene promoter rs755622 and susceptibility to coronary artery disease and inflammatory cytokines in the Chinese Han population. *Sci Rep*. 2021;11:8050.
- M J L, Badiger S, Kadakol GS. Macrophage Migration Inhibitory Factor Gene Polymorphism in Acute Coronary Syndrome. *Cureus*. 2024;16(9):e69914. doi: 10.7759/cureus.69914.
- Oram JF, Heinecke JW. ATP-binding cassette transporter A1: a cell cholesterol exporter that protects against cardiovascular disease. *Physiol Rev*. 2005;85(4):1343-1372. doi: 10.1152/physrev.00005.2005.
- Pottinger TD, Puckelwartz MJ, Pesce LL, et al. Pathogenic and uncertain genetic variants have clinical cardiac correlates in diverse biobank participants. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(3):e013808. doi: 10.1161/JAHA.119.013808.
- Escobar-Lopez L, Ochoa JP, Mirelis JG, et al. Association of Genetic Variants With Outcomes in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(17):1682-1699. doi: 10.1016/j.jacc.2021.08.039.
- Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012;33(6):734-744. doi: 10.1093/eurheartj/ehr331.

Korespondent / Corresponding author: Bojan Milovanović, mail: drboki75@yahoo.com