

TROMBOFILIA

Genetička predispozicija poremećaja zgrušavanja krvi



"**Geni pune revolver, ali okolina povlači okidač.**" **1921**
Elliot Proctor Joslin (1869-1962),

Poremećaj zgrušavanja krvi je složeno stanje uzrokovano interakcijom genetičkih predispozicija tačnije mutacije gena koji kontrolišu zgrušavanje krvi sa faktorima kao što su pušenje, hormonska terapija, gojaznost, povišene masnoće u krvi, dijabetes, trudnoća, post-porođajni period, starost, traume, operativni zahvati, duže sedenje, privremena imobilizacija itd.

Najčešći nasledni faktori predispozicije za stvaranje krvnih ugrušaka su mutacije gena faktora koagulacije, poput faktora V (Leiden) i faktora II (Protrombin). Ostale nasledne trombofilije uključuju nedostatak proteina C, proteina S i antitrombina III.

Međutim, činjenica da neka osoba ima genetičku predispoziciju ne znači da će imati krvni ugrušak ili sa njim povezano stanje (npr. spontani prekid trudnoće). Vrlo je važno da te osobe izbegavaju faktore rizika koji u interakciji sa genetičkom predispozicijom mogu biti okidač za stvaranje krvnog ugruška.

Zašto se testirati?

Ako se zna da je trombofilija nasledna, genetičko testiranje može koristiti ne samo osobi kod koje je pronađen polimorfizam, već i ostalim članovima familije koji mogu biti potencijalni bolesnici. Saznanje o genetičkoj predispoziciji može sprečiti izlaganje faktorima koji pospešuju razvoj trombofilije.

Kome se preporučuje testiranje?

Testiranje se preporučuje svima koji u porodici imaju obolele od TDV donjih ekstremiteta, PE, upale površinskih vena ili rekurentne tromboze nepoznatog uzroka. Potrebno je obaviti testiranje pre početka hormonske kontracepcije, lečenja neplodnosti, hormonske terapije u postmenopauzi, trudnoće, porođaja, nakon spontanog pobačaja ili drugih poremećaja tokom trudnoće i porođaja.

Upotreba kontracepcijskih sredstava koja sadrže estrogen povećava šansu da će se kod žena stvoriti krvni ugrušak oko 5 puta. Kod žena sa genetičkom predispozicijom, tačnije kod nosilaca mutacije faktora V (Leiden), taj rizik je i do 32 puta veći što ukazuje na interakciju trombofilije i estrogena. Iz tog razloga Evropska agencija za lekove (EMA) stavila je na snagu novu preporuku u kojoj se ističe kako je vrlo važno proceniti nivo rizika kod svake žene uzimajući pritom u obzir sve individualne faktore rizika.

Sve žene imaju povećan rizik za stvaranje krvnog ugruška tokom trudnoće, a taj rizik je kod žena koje su nosioci određene mutacije znatno povećan.

Sta se utvrđuje testom?

Analizom DNK moguće je pouzdano utvrditi postojanje najčešćih genetičkih polimorfizama koji povećavaju rizik nastajanja venske tromboembolije, a to su Faktor V Leiden, protrombin 20210G>A, Faktor XIII, inhibitor plazminogen aktivatora 4G/5G (PAI). Uz navedene polimorfizme postoji i određena korelacija rizika tromboembolije sa polimorfizmom u genima za metilen tetrahidrofolat reduktazu (MTHFR). MTHFR katalizuje pretvaranje jednog oblika tetrahidrofolata u drugi, a deluje i kao ko-supstrat za ponovnu metilaciju homocisteina u metionin. Homocistein je homolog aminokiseline cistein, a njegova veza sa MTHFR je vitamin B₁₂. Naime vitamin B₁₂ je važan za metabolizam homocisteina ali i za reakciju u kojoj je u obliku derivata, supstrat folat. Zato vitamin B₁₂ utiče na nivo homocisteina a samim tim i na sintezu DNK i deobu ćelije. Povišen nivo homocisteina u plazmi jedan je od faktora koji utiču na nastajanje tromboembolije. Organizmu su folna kiselina i folat potrebni za sintezu, popravak i metilaciju DNK. Stoga, nedostatak folata u organizmu za posledicu ima mnoge zdravstvene probleme od kojih je najznačajnije oštećenje neuralne cevi. Takođe, nizak nivo folata može dovesti do povećanja nivoa homocisteina što za posledicu ima poremećaj sinteze i popravke DNK, a to može za rezultat imati nastanak karcinoma. Uzrok niskog nivoa folata pored nedovoljnog unosa folne kiseline može biti i mutacija u genu za MTHFR. Iz tog razloga se u test za trombofiliju uključuje i analiza polimorfizama gena MTHFR C677T i A1298C.

Značenje genotipova

Faktor V deluje kao kofaktor koji u procesu zgrušavanja krvi omogućava aktivaciju trombina, a trombin zatim cepa fibrinogen u fibrin koji polimerizuje čime zgrušava krv i sprečava njen prekomerni gubitak. Da ne bi došlo do prekomernog zgrušavanja, prirodni antikoagulans (aktivni protein C) cepa i razgrađuje faktor V na tačno određenom mestu. Mutacija gena dovodi do promene aminokiseline što za posledicu ima nemogućnost cepanja faktora V, i time povećanog stvaranja krvnog ugruška.

Faktor II (Protrombin) je faktor koagulacije koji se u prvom koraku koagulacione kaskade proteolitički cepa da bi se stvorio trombin. Mutacije u genu za ovaj faktor dovode do povećanog nivoa protrombina u plazmi iz čega sledi povećano zgrušavanje krvi.

Inhibitor plazminogen aktivatora 1 - PAI 1 je protein koji inhibira aktivatore plazminogena, a time i fiziološku razgradnju krvnih ugrušaka. Mutacija u genu dovodi do povećane aktivnosti proteina, a time i nemogućnost razgradnje krvnih ugrušaka, što takođe može dovesti do tromboze.



Prikaz genetičkih polimorfizama povezanih sa predispozicijom poremećaja koagulacije i metabolizma folata

	Normalni genotip	Polimorfizam	Izmenjena varijanta genotipa	Aktivnost proteina
Faktor V 1691	GG	mutacija G u A	GA	pola količine normalno, pola povećano
			AA	povećano
Protrombin 20210	GG	mutacija G u A	GA	pola količine normalno, pola povećano
			AA	povećano
PAI-1 -675	5GG	delecija/insercija 4G/5G	4G/5G	pola količine normalno, pola povećano
			4GG	povećano
MTHFR 677	CC	mutacija C u T	CT	pola količine normalno, pola smanjeno
			TT	smanjeno
MTHFR 1298	AA	mutacija A u C	AC	pola količine normalno, pola smanjeno
			CC	smanjeno
FAKTOR XIII 103	GG	mutacija G u T	GT	pola količine normalno, pola povećano
			TT	povećano

Uzorak potreban za analizu: Bris sluzokože usne duplje

Izdavanje rezultata: 5-7 dana