



## KTO I DLACZEGO POWINIEN BADAĆ GEN PAI-1?

**Gen PAI-1 (SERPINE1) koduje syntezę związku, odpowiedzialnego za hamowanie białek uczestniczących w rozpuszczaniu skrzepów. Kompleksowe badania, które określają predyspozycje wynikające z analizy tego genu, mogą stać się pomocnym elementem w postawieniu diagnozy, wdrożeniu profilaktyki oraz ewentualnym leczeniu. Badania te zalecane są osobom, które mają predyspozycje do chorób naczyniowo-sercowych, autoimmunologicznych, zakrzepowo-zatorowych, kobiet z powikłaniami położniczymi i nawracającymi poronieniami, pacjentów z chorobami nowotworowymi, cukrzycą typu I, insulinoopornością, a także osobom, u których w rodzinie stwierdzono nosicielstwo mutacji genu PAI-1. Kompletna diagnostyka obejmuje także badania mutacji genu MTHFR, czynnika V Leiden oraz protrombiny.**

### DIETA, JAKO CENNA PROFILAKTYKA

Odpowiednia dieta ma ogromne znaczenie w profilaktyce i leczeniu wielu chorób, w tym schorzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym. Jednym z nich jest zakrzepica, która powstaje na skutek nieprawidłowości w układzie krzepnięcia krwi. Jednym z czynników wpływających na regulację krzepliwości w naszym organizmie, jest właśnie odpowiednia dieta, skierowana na przeciwwzapalny aspekt. Dlatego trzeba zwrócić szczególną uwagę na składniki odżywcze wykazujące właściwości przeciwzakrzepowe, ale także i te szkodliwe na nas wpływające. Do tego należy pamiętać o zdrowym stylu życia, uprawianiu sportu, higienie snu, regularnych posiłkach, aktywności na świeżym powietrzu. To białka i aminokwasy, należą do związków, które wpływają na krzepnięcie krwi, dlatego tak ważne jest uzupełnianie diety o te substancje. Niedobór witamin z grupy B, kwasu foliowego przyczynia się do zwiększonego stężenia homocysteiny we krwi, co może świadczyć o deficycie aminokwasów, m.in. metioniny. Stąd tak ważny jest również podaż odpowiedniej ilości białka. Istotną rolę odgrywa również gospodarka węglowodanowa, której zaburzenia przyczyniają się do rozwoju zakrzepicy. Cukrzyca czy insulinooporność powodują zmiany miażdżycowe w naczyniach. Dlatego ważne jest utrzymanie odpowiedniego stężenia glukozy we krwi poprzez spożywanie posiłków o niskim indeksie glikemicznym. Podstawowym źródłem energii w diecie przeciwzakrzepowej powinny być węglowodany złożone, do których należy zaliczyć produkty zbożowe, bogate w błonnik pokarmowy, w żelazo, magnez, witaminy B1 czy B3 oraz cynk. Poza tym działania przeciwzakrzepowe wykazują również witamina E i C, siarka organiczna, woda, betakaroten, kwasy omega-3, a także produkty o właściwościach przeciwwzapalnych, np. kurkuma czy imbir.



Przy zakrzepicy zalecane jest również spożywanie tłuszczu w postaci oleju lnianego czy oliwy z oliwek oraz produktów bogatych w kwasy omega-3. Dodatkowo korzystne dla organizmu są także orzechy, bogate w cenne nienasycone kwasy tłuszczowe. Ponadto, w diecie przeciwzakrzepowej, polecane są produkty obfite w siarkę organiczną, jak cebula czy czosnek. Warto pamiętać także o błonniku pokarmowym, jego źródłem są nierafinowane produkty spożywcze, owoce i warzywa, które stanowią doskonałe źródło witaminy C oraz betakarotenu. Istotne znaczenie ma również spożywanie odpowiedniej ilości płynów, organizm ze skłonnościami do zakrzepicy nie powinien zostać odwodniony. Konieczne jest ograniczenie cukrów, kawy, alkoholu, nikotyny, tłuszczów zwierzęcych, szczególnie tłuszczu trans. Powinniśmy zminimalizować użycie soli, wyeliminować wszelkie konserwanty. Dodatkowo, należy być wyczulonym na nadmierne spożywanie witaminy K, która może wpłynąć negatywnie na działania przeciwzakrzepowe w naszym organizmie.

## **KOMPLETNA PROFILAKTYKA UZUPEŁNIONA O BADANIA MUTACJI GENU MTHFR, CZYNNIKA V LEIDEN ORAZ PROTROMBINY**

Aby w pełni przeprowadzić kompleksowe badania pod kątem mutacji PAI-1, należy również wykonać testy w zakresie mutacji genu MTHFR, czynnika V Leiden oraz protrombiny. Mogą być one pomocne w ustaleniu predyspozycji genetycznych do zaburzeń metabolizmu kwasu foliowego, podwyższonego poziomu homocysteiny i nadkrzepliwości, oceny ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i zatorowości płucnej.

### MTHFR

MTHFR jest genem odpowiedzialnym za właściwą syntezę naszego DNA i prawidłowy przebieg procesów komórkowych wewnątrz naszego organizmu, co bezpośrednio wpływa na jego rozwój oraz działanie. Gen MTHFR koduje enzym reduktazę metylenotetrahydrofolianową, uczestniczącą w procesach biochemicznych przemian folianów w reakcjach metylacji-demetylacji. Utrzymanie odpowiedniej ilości folianów w organizmie zapobiega nadmiernemu gromadzeniu się homocysteiny.

Wiemy, że gen MTHFR może występować w kilku wariantach polimorficznych, niektóre z nich prowadzą do zmodyfikowania reduktazy MTHFR, co w efekcie burzy proces przemian folianów. Jednym z efektów mutacji genu MTHFR może być podwyższony poziom homocysteiny w organizmie. Co z kolei może prowadzić do chorób układu krążenia, zawałów serca, udarów, miażdżycy, zakrzepicy, cukrzycy czy komplikacji w trakcie trwania ciąży

### Czynnik V Leiden

Czynnik V Leiden jest wariantem czynnika V, powstającego w wyniku mutacji punktowej tj. zamiany jednego z nukleotydów znajdujących się w genie. Przekształcone białko jest poprawnie aktywowane w procesie krzepnięcia, ale znacznie wolniej niż normalnie unieczynnione przez aktywowane białko C. Pełni ono rolę regulatora całego procesu krzepnięcia, a oporność na jego działanie generuje nadmierną i przedłużoną aktywność czynnika V. Co w konsekwencji może doprowadzić do wzrostu ryzyka zachorowań m.in. na choroby zakrzepowo-zatorowe czy problemy z poronieniami, w szczególności w drugim i trzecim trymestrze ciąży.



## Protrombina

Protrombina jest nieaktywną formą trombiny, kluczowego enzymu odpowiedzialnego za krzepnięcie – katalizuje przemianę fibrynogenu do fibryny. Mutacja ta wiąże się z wystąpieniem mutacji punktowej w pozycji 20210G>A w genie protrombiny, polegającej na substytucji guaniny przez adeninę. Mutacja nasila syntezę mRNA, a w następstwie syntezę białka. Przemiana protrombiny jest uwarunkowana genetycznie i może prowadzić m.in. do chorób związanych z nadkrzepliwością krwi, skutkujących zwiększonym ryzykiem wystąpienia żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

## **GEN PAI-1**

PAI-1, inaczej inhibitor aktywatora plazminogenu 1, znajduje się na 7 chromosomie i odpowiedzialny jest za kodowanie białka PAI-1, czyli glikoproteiny, należącej do rodziny inhibitorów proteaz serynowych (serpin). Stanowi on główny fizjologiczny inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu (tPA) oraz aktywatora plazminogenu typu urokinazy (uPA).

PAI-1 jest syntetyzowany głównie w komórkach śródbłonna, hepatocytach, megakariocytach oraz komórkach mięśni gładkich naczyń krwionośnych. PAI-1 tworzy wraz z tPA stabilne, nieaktywne kompleksy i przez to pełni kluczową rolę w regulacji procesu fibrynolizy, odpowiedzialnego za rozkład zakrzepu.

PAI-1 bierze również udział w innych procesach biologicznych m.in.:

- angionegezie,
- owulacji,
- migracji komórek układu odpornościowego,
- gojeniu ran,
- embriogenezie.

Ekspresja genu PAI-1 może ulegać zmianie na skutek różnych czynników, np. śródbłonkowego czynnika wzrostu, glikokortykosteroidu, estrogeny, insuliny, niektórych cytokin czy endotoksyn bakteryjnych, LDL, nienasyconych kwasów tłuszczowych i trombiny.

## **POLIMORFIZMY GENU PAI-1**

Polimorfizm 675 w obrębie genu PAI-1 jest polimorfizmem typu insercja/delecja nukleotydu guaninowego (G). W zależności od allelu, występują wtedy cztery (4G) lub pięć (5G) powtórzeń nukleotydu guaninowego.

U nosicieli homozygotycznego genotypu (4G/4G) stężenie PAI-1 w surowicy jest zwiększone, przez co dochodzi do zahamowania procesu fibrynolizy w porównaniu do nosicieli genotypu (5G/5G). W przypadku występowania genotypu heterozygotycznego (4G/5G) obserwuje się pośrednią wartość stężenia PAI-1.



Obecność powyższych wariantów genetycznych analizuje się pod kątem zagrożenia w występowaniu różnego rodzaju patologii. W związku z hamującym wpływem na proces fibrylizacji, polimorfizm genu PAI-1 może zwiększać ryzyko występowania chorób układu sercowo-naczyniowego, tj. zawałów serca, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, choroby niedokrwiennej serca. Ponadto może przyczyniać się do ciężkiego stanu przedcukrzycowego, nadciśnienia ciążowego, poronień nawracających czy nawet obumarcia wewnątrzmacicznego. Polimorfizm PAI-1 może być również przyczyną wielu chorób m.in. miażdżycy, otyłości, zaburzeń metabolicznych, cukrzycy typu 2, astmy, reumatoidalnego zapalenia stawów, łuszczycy czy chorób nowotworowych z przerzutami.

Stężenie PAI-1 w trakcie ciąży wzrasta podczas drugiego trymestru i odpowiada za blisko 60% aktywności w obrębie łożyska. Do prawidłowego wszczęcia zarodka niezwykle ważna jest inwazja cytotrofoblastu w ścianę macicy. Gen PAI-1 jest kluczowy w kontroli procesów proteolitycznych, przebudowy w obrębie tkanek oraz migracji komórek w czasie tworzenia warstwy błony płodowej. Polimorfizmy tego genu są wskazywane jako główna przyczyna poronień, cukrzycy ciążowej oraz PCOS (zespołu wielotorbielowych jajników).

W ekspresji genów związanych z ciążą pomocne będą witaminy. Witamina E, D, B czy C skutecznie obniża poziom aktywności PAI-1, głównego "spowalniacza" rozkładu zakrzepów. Warto podjąć taką suplementację, należy jednak wyniki skonsultować z lekarzem, w niektórych przypadkach zalecane jest zażywanie heparyny.

### **KTO POWINIEN BADAĆ GEN PAI-1?**

Znając swoje geny możemy od wczesnych lat prowadzić profilaktykę, która przyczyni się do zminimalizowania skutków związanych z ewentualnymi mutacjami w ich obrębie. Szczególne zainteresowanie przeprowadzeniem testów powinny wykazać:

- kobiety planujące ciążę, zwłaszcza te, które borykają się z powikłaniami położniczymi, nawracającymi poronieniami, stanami przedrzucawkowymi, nadciśnieniem ciążowym, wewnątrzmacicznym ograniczeniem wzrostu płodu,
- osoby z problemami układu sercowo-naczyniowego,
- osoby, z chorobami zakrzepowo-zatorowymi (zakrzepica żylna, zatorowość płucna, zawał serca, udar mózgu),
- osoby z chorobami autoimmunologicznymi,
- osoby, u których w rodzinie stwierdzone są choroby nowotworowe, cukrzyca typu I, insulinooporność itp.,
- osoby, u których w rodzinie potwierdzono nosicielstwo polimorfizmu w genie PAI-1.

Na dzień dzisiejszy nie potrafimy uleczyć tego genu, istnieje jednak możliwość minimalizowania skutków jego działania. Dieta odgrywa tutaj bardzo ważną rolę, ponieważ to właśnie przez pożywienie dostarczamy niezbędnych składników biorących udział w reakcjach biochemicznych. Należy jednak pamiętać, że terapia powinna być oparta na badaniach medycznych, to na ich podstawie będzie można dostosować suplementy do indywidualnych potrzeb Pacjenta, jego stanu zdrowia oraz schorzeń współistniejących.