

Значение генетики и геномики в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний*

* На основе **Relevance of Genetics and Genomics
for Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease.**

A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology

Interdisciplinary Working Group .

Donna K. Arnett, Alison E. Baird, Ruth A. Barkley, Craig T. Basson,
Eric Boerwinkle, Santhi K. Ganesh, David M. Herrington, Yuling Hong,
Cashell Jaquish Deborah A. McDermott, and Christopher J. Odonnell

(Circulation, published online May 21, 2007)

От доказательной медицины
к геномной медицине

Эволюция медицины



- Семейный анамнез
- Анамнез заболевания
- Оценка патологических симптомов



+ Лабораторные и инструментальные методы диагностики, развитие хирургии



Конец 20 века – медицина, основанная на доказательствах



Начало 21 века – первые попытки использования достижений генетики, геномики, протеомики для назначения индивидуальной терапии

Доказательная медицина (Evidence-based medicine)

➤ Заняла господствующие позиции в конце 20 века

➤ Основана на:

1 – сборе доказательств эффектов препаратов

2 – категоризации уровней доказательности

3 – критическом анализе доказательств в
отношении их достоверности и применимости

4 – использовании результатов в практике

5 – оценке итогового результата

Геномная медицина = индивидуальная медицина

Геномная медицина –

интегральная наука, основанная на разработке персонализированных средств лечения на основе геномики, тестирования на предрасположенность к болезням, профилактику, объединение диагностики с лечением и мониторинг лечения

Клиническая
диагностика

Фармакогенетика
Фармакогеномика

Общественное
здравоохранение

«Селекция» в
спортивной
медицине

Основные термины

Генетика

- Наука, изучающая наследственность и изменчивость в различных популяциях людей
- Генная диагностика + генотерапия

Геномика

- Наука, изучающая геномы
- Структурная + функциональная + сравнительная геномика

Протеомика

- = Функциональная геномика
- Наука, изучающая белки клетки во взаимосвязи их структуры и функции

Метаболомика

- Метаболиты – молекулы массой менее 3000 Да,
- Метаболом – полный набор метаболитов биологического объекта.
- Метаболомика – идентификация и количественное измерение всех метаболитов биологического объекта

Основные термины

Геном

- Совокупность генов, содержащихся в гаплоидном наборе хромосом
- 1988 – 2003 гг. проект «Геном человека» позволил расшифровать 99, 99% смысловых (ген-содержащих) областей генома

Полиморфизм

- Однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphisms), SNP, снипы - однонуклеотидные позиции в геномной ДНК, для которых в некоторой популяции имеются различные варианты последовательностей (аллели)*
- Замена одного основания на другое - результат точечной мутации

Кандидатный ген (ген –кандидат)

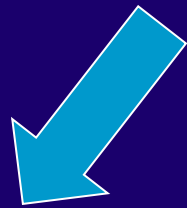
- Ген, потенциально ответственный за развитие заболевания
- Возможности использования пока довольно ограничены

* Brookes, A.J. 1999. The essence of SNP. Gene 234:177-186

Виды генетических исследований

Исследования генетического сцепления (genetic linkage studies)	Исследования кандидатных генов (candidate gene association studies)	Полногеномные исследования ассоциаций (genome-wide association studies)
<p>метод генетического картирования, основанный на прослеживании косегрегации генов при передаче от родителей к потомкам в ряду поколений</p>	<p>позволяет сфокусироваться на одном или нескольких вариантах в области гена, продукт которого вероятно вовлечен в развитие патологии</p>	<p>Позволяет определить генетические локусы, связанные с развитием заболевания</p>

Сердечно-сосудистые заболевания с точки зрения генетики



Моногенные
(менделевские)

(менее 1%)



Мультифакториальные

Сердечно-сосудистые заболевания с менделевским типом наследования

- семейные формы гиперхолестеринемии (мутации гена, кодирующего апо-В (основной белок ЛПНП), мутации в рецепторе апо-В (АРОВ))
- семейная гомоцистинурия, детерминированная мутацией 5,10 метилен-тетрагидрофолатредуктазы
- синдром Гетчинсона — Гилфорда (детская прогерия)
(мутация в lamin A/C gene (LMNA))
- Гипоальфалиппротеидемия семейная (болезнь Тангира, изолированный дефицит ЛПВП) (мутация в гене ABCA1)
- «Каналопатии», связанные с изменениями в K или Na каналах (voltage-gated (SCN5A), (KCNQ1))

Мультифакториальность сердечно-сосудистых заболеваний

Большинство сердечно-сосудистых заболеваний – мультифакториальны, т.е. являются проявлением эффекта множества генов, каждый из которых по отдельности обладает относительно слабым действием, однако в комбинации друг с другом и под влиянием факторов внешней среды способны вызывать заболевание

Кандидатные гены КБС, АГ и атеросклероза

ACE
(Ангиотензин-
превращающий фермент)

- Обеспечивает переход АТ- в ангиотензин II (сильнейший вазопрессор)
- Регулирует АД, баланс электролитов, фибринолиз, активацию и агрегацию тромбоцитов
- Полиморфизм Ins/Del. Частота неблагоприятного варианта D - 45-55%.

AGTR1
(рецептор типа I
ангиотензина-II)

- обуславливает основные кардиоваскулярные эффекты ангиотензина-II
- Регулирует АД, баланс электролитов, фибринолиз, активацию и агрегацию тромбоцитов
- Неблагоприятный вариант 1166C встречается с частотой 30-40%

ApoE
(аполипопротеин E)

- Иницирует захват и удаление ЛПОНП через взаимодействие с рецептором на поверхности клеток печени
- Полиморфизмы L28P (3100 T->C), ApoE2 (Arg158Cys) и ApoE4 (Cys112Arg). Частота неблагоприятного варианта ApoE4 - 15-20%

AGT
(ангиотензиноген)

- Предшественник ангиотензина-II
- Регулирует АД, баланс электролитов, фибринолиз, активацию и агрегацию тромбоцитов
- Полиморфизмы T174M (C>T) и M235T (T>C). Частота гомозиготного генотипа 235T – 15 – 20%

Кандидатные гены КБС, АГ и атеросклероза

NOS-3

(синтаза оксида азота)

- Обеспечивает синтез оксида азота
- Принимает участие в вазодилатации, ангиогенезе и свертывании крови
- Полиморфизм гена E298D
- Частота варианта 298Asp встречается 30-40%

F12

(Фактор Хагемана)

- гликопротеин, циркулирующий в плазме крови
- Фактор Хагемана – «инициатор» внутрисосудистой коагуляции, оказывает ферментное действие на фактор 11, прекалликреин и плазминоген
- Полиморфизм 46 C>T
- Частота варианта 46 T 20%

F13

(коагуляционный фактор 13)

- Фермент, ответственный за конечную стадию в каскаде коагуляции крови, обеспечивает «сшивание» нитей фибрина
- Полиморфизм гена F13A1
- Частота варианта T 20 %

F 5

(коагуляционный фактор 5)

- кофактор при образовании тромбина из протромбина
- «мутация Лейден»
- Повышенный риск венозных тромбозов
- Полиморфизм G1691A Leiden
- Частота мутации – 1-6%

Кандидатные гены гипертрофической кардиомиопатии

MYH7

ген β тяжелой цепи
миозина

- экспрессируется только в эмбриональном периоде

MYBPC3

(миозин-связывающий
протеин)

- Семейная гипертрофическая кардиомиопатия 4 типа

TNNT2

(ген тропонина)

- Семейная гипертрофическая кардиомиопатия 2

TRM1

(ген тропомиозина)

- проявляются мягкой и иногда субклинической гипертрофией, но ассоциируются с высокой степенью внезапной смерти.

Цель рекомендаций

информировать практических врачей относительно того, как генетические исследования могут повлиять на клиническую практику на основании современных представлений о генах, играющих роль в развитии мультифакториальных сердечно-сосудистых заболеваний

Возможности врача-кардиолога в использовании достижений геномной медицины

1 – знание генов и генетических вариантов, связанных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы,
и проведение семейного обследования

2 – оценка взаимодействия средовых и поведенческих факторов с генетической вариабельностью
и прогнозирование суммарного риска

3 – анализ взаимосвязи ген-лекарство
и учет вклада этого взаимодействия
в эффективность лечения

Семейные формы дислипопродеидемий. Семейная гиперхолестеринемия

1. Наиболее распространенная форма гиперхолестеринемии
2. Обусловлена мутацией рецептора к ЛПНП, что приводит к повышению концентрации холестерина ЛПНП в крови
3. В случае гомозиготного варианта такие пациенты не отвечают на диету и фармакологические вмешательства, сердечно-сосудистые заболевания развиваются у них
до 30 лет
4. В случае гетерозиготы уровень ХС-ЛПНП также повышен, но не в такой степени, как у гомозигот, отмечается более выраженный ответ на диету и препараты

Семейные формы дислипидемий

Семейный дефект apo-B100

- 1 – Фенотипически неотличим от гетерозиготной гиперхолестеринемии
- 2 – обусловлен мутацией APOB, что приводит к нарушению захвата ЛПНП и их утилизации
- 3 – Характеризуется уровнем ХС ЛПНП в среднем на 2,6 ммоль выше, чем у лиц без семейного дефекта apo-B100
- 4 – Как и в случае гетерозиготной семейной гиперхолестеринемии, ответ на лекарственную терапию благоприятный

Другие формы моногенной гиперхолестеринемии

- 1 – Аутомно-доминантная гиперхолестеринемия вследствие мутации пробелка конвертазы субтилизин/кексин в 9 гене (PCSK9) приводит к гиперпродукции апо-B100 и проявляется так же, как гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии
- 2 – Аутомно-рецессивная гиперхолестеринемия
- 3 – Гиперхолестеринемия, обусловленная дефицитом холестерин-7 α -гидроксилазы

Исследования кандидатных генов при гиперхолестеринемии и других дислипидемиях

- описано множество генных вариантов, связанных с липидными нарушениями
- наиболее серьезные доказательства найдены для гена Apo-E
- Недавнее исследование, при котором были генотипированы 93 полиморфизма в 13 генах, известных влиянием на метаболизм липидов
- генетическими вариантами ЛПНП объяснялось 26% всех нарушений
- генетическими вариантами ЛПВП – 38%
- возможность применения изучения генетических вариантов для
- прогнозирования риска сердечно-сосудистых заболеваний сомнительна

Генетика гипертензии

- Наследственный характер гипертензии и уровня АД был подтвержден еще в прошлом столетии (St Mary's Study включило более 2000 человек)
- Корреляция между однояйцевыми близнецами составляет 0,38 и 0,53 для систолического и диастолического АД, в то время как те же показатели для разнойцевых близнецов : 0,16 и 0,29
(Montreal Adoption Study)

Примечание: корреляция между однояйцевыми близнецами отражает как влияние генов, так и среды, в то время как между разнойцевыми – только влияние среды.

- В целом по данным клинических и популяционных исследований наследственный характер оценивается как значительный, с генетическими факторами связано около 30% вариантов АД в популяции

Генетика гипертензии.

Менделевские формы гипертензии

- Менделевские формы гипертензии довольно редки и связаны с повышенной реабсорбцией натрия в почках
- Стероид-зависимый альдостеронизм фенотипически проявляется от умеренного повышения АД до тяжелой злокачественной гипертензии. Аутомомно-доминантное наследование, дефект цитохрома P450, XIB-субъединица, приводящий к экспрессии альдостерон-синтазы под контролем АКТГ вне зависимости от ангиотензина II
- Синдром Лиддла
Аутомомно-доминантное наследование, повышенная активность натриевых каналов, чувствительных к амилориду (SCNN1B), а также увеличение их числа в мембранах клубочков

Фармакогенетика

Изучает генетические детерминанты в индивидуальной изменчивости реакции на препараты, включая изменчивость в реакции на первый прием препарата и вероятность риска редких и неожиданных побочных явлений.

Возможности использования:

Информация о наличии у больного предрасположенности к побочным эффектам или пониженной чувствительности к препарату позволит снизить риск от лечения и его стоимость, в то время как остальные пациенты получают эффективное и безопасное лечение

Примеры генов, способных повлиять на метаболизм препаратов

Препарат	Ген	Выявленная ассоциация
Дигоксин	ABCB1	Эффект зависим от биодоступности и клиренса
Варфарин	CYP2C9	↑ эффекта в случае гипофункционального аллеля
Лозартан, ирбесартан	CYP2C9	↑ эффекта в случае гипофункционального аллеля
Метопролол, тимолол	CYP2D6	у «быстрых метаболизаторов» лучший β-блокирующий эффект
Препараты, удлиняющие интервал QT	KCNH2, KCNE2, KCNQ1, KCNE1, SCN5A	↑ риска нарушений ритма
β-блокаторы	ADRB1, ADRB2	↑ степень снижения ЧСС и АД
	ACE	лучший ответ в случае DD-генотипа

Примеры генов, способных повлиять на метаболизм препаратов

Препарат	Ген	Выявленная ассоциация
Флувастатин	ABCA1	Резистентность к препарату
Правастатин	CETP	Вариабельность регрессии атеросклероза
Антитромбоцитарные препараты	ITGB3	Вариабельность антитромбоцитарного эффекта in vivo
Антигипертензивные препараты	AGTR1	Неадекватный гипотензивный ответ
	GNAS	Вариабельность ↓ АД
Диуретики	ADD1	Вариабельность случаев инсульта и гипотензивного ответа
Амилорид	Гены эпителия Na-каналов	Вариабельность эффекта у темнокожих пациентов

Перспективы использования генетической информации в практической медицине



Ограничения использования генетических методов

- 1 – большинство практикующих врачей не знакомы с основами генетики и механизмами, с помощью которых генетическая неоднородность больных может влиять на выбор тактики лечения
- 2 – Число лабораторий, способных проводить генетическое тестирование невелико, обследование дорого и нуждается в стандартизации
- 3 – Медицинские учреждения могут быть не заинтересованы в методах, ограничивающих применение препарата у определенной категории больных
- 4 – На сегодняшний день нет данных клинических исследований, демонстрирующих преимущества добавления генетического тестирования к традиционным методам

Какую область науки или медицины в настоящий момент
Вы считаете наиболее
чрезмерно превознесенной (разрекламированной)?

- Проект «геном человека».
Претензии на выгоды для здравоохранения, которые,
как нас уверяют, вскоре из него польются,
чрезвычайно преувеличены.»

*Т.Дженкинс (T.Jenkins)
Почетный профессор (emeritus) генетики человека,
директор института эволюции человека
Университета Уитватерсранд, Йоганнесбург*