

**Некоторые *события* 2007- начала 2008 гг,
имеющие отношение
к проблеме атеросклероза**

Н.А.Грацианский

*Центр атеросклероза
и лаборатория клинической кардиологии
НИИ Физико-Химической медицины Росздрава*

**www.athero.ru
athero.ru**

16/01/2008 и 20/02/2008

Некоторые *события* 2007-2008 гг, имеющие отношение к проблеме атеросклероза

Первые результаты крупных всегеномных исследований ассоциаций коронарной болезни сердца.
Обнаружены практически первые воспроизводимые ассоциации.

«Этот год увидел вызывающее головокружение число всегеномных исследований ассоциаций, продемонстрировавших связи между новыми вариантами генов или локусами хромосом и распространенными обычными заболеваниями и фенотипами».

*Hunter D.J., Khoury M.J., Drazen J.M.
Letting the Genome out of the Bottle
- Will We Get Our Wish?*

NEJM 2008; 358: 105.

Общегеномные исследования ассоциаций Genomic-wide association (GWA) study

Исследования, в которых изучаются статистические ассоциации между фенотипом и очень большим числом генетических маркеров, предположительно информирующих о глобальной вариабельности генома.

Так как исследования GWA не опираются на а priori известное, то они могут привести к открытию новых причин заболевания.

Генетика сердечнососудистых заболеваний.
От единичных мутаций к целому (полному) геному.
Cambien F, Tiret L. Circulation 2007; 116: 1714

Сложности изучения ассоциаций генетических вариантов и КБС

Исследования генов кандидатов – невоспроизводимость (!):
малые группы, разные группы, разнородные группы.

Подбор групп – основной и контрольной.

Условие – большие выборки.

Необходимы

верификация случаев – верификация болезни
верификация контроля – верификация отсутствия болезни.

«... качество исследований сцепления и ассоциаций [генов] хорошо только настолько, насколько хороша наша способность измерять [определять] фенотипы».

Relevance of Genetics and Genomics for Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease. A Scientific Statement From the AHA Councils Circulation 2007; 115: 2878.

Особенность всегеномного (общегеномного) подхода

исследование сотен тысяч генетических вариантов -
позволяет идентифицировать новые гены-кандидаты,
без каких-либо предварительных биологических обоснований.

Эти исследования, не основанные на какой-либо гипотезе,
идеально подходят для открытия непредсказуемых
механизмов заболеваний.

*Miller D.T., Ridker P.M., Libby P., Kwiatkowski D.J.
Atherosclerosis. The Path From Genomics to Therapeutics.
JACC 2007; 49:1589.*

**Всегеномное исследование ассоциаций
14000 случаев семи распространенных заболеваний
и 3000 контролей**

Vol 447 | 7 June 2007 | doi:10.1038/nature05911

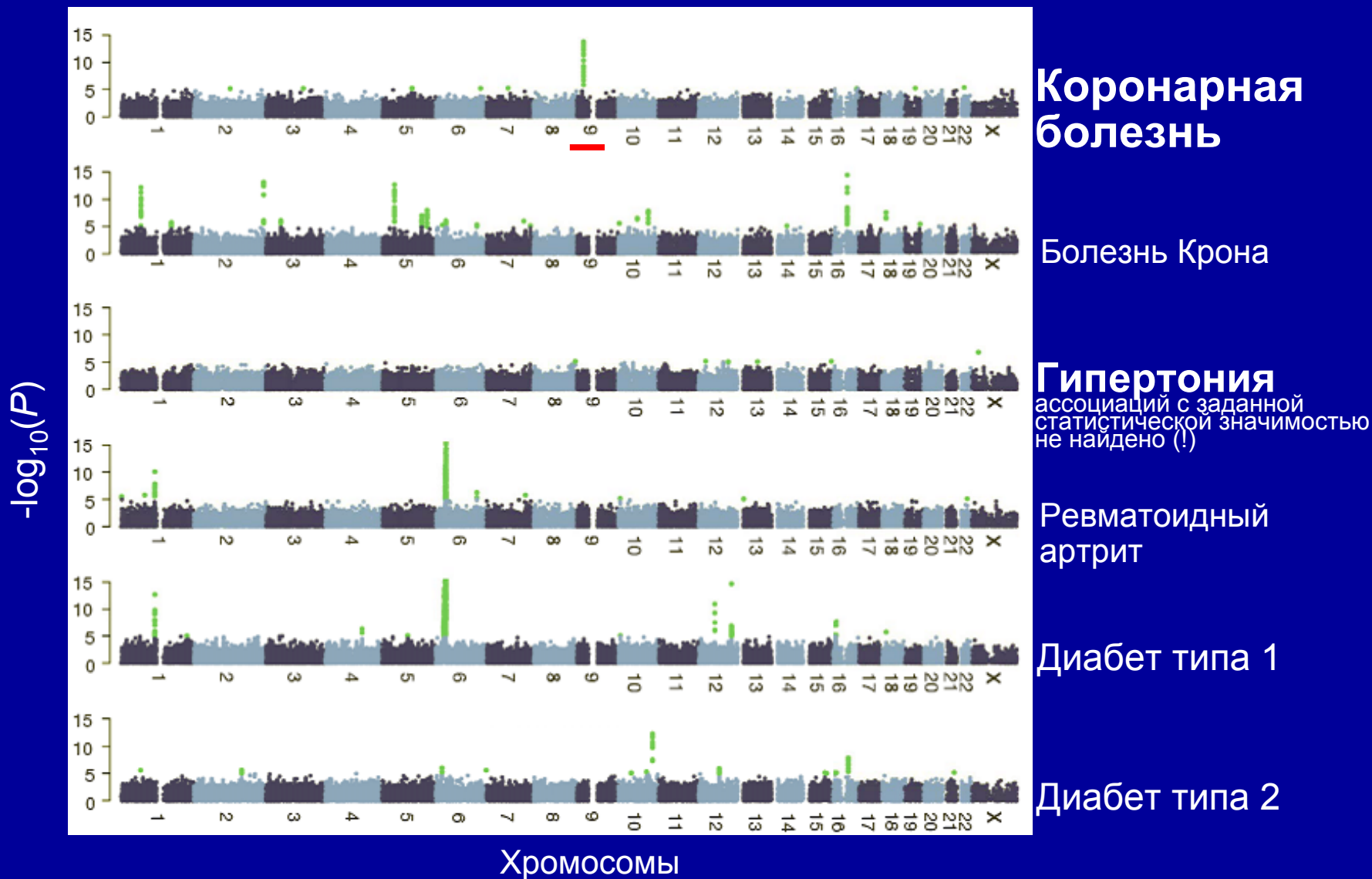
nature

ARTICLES

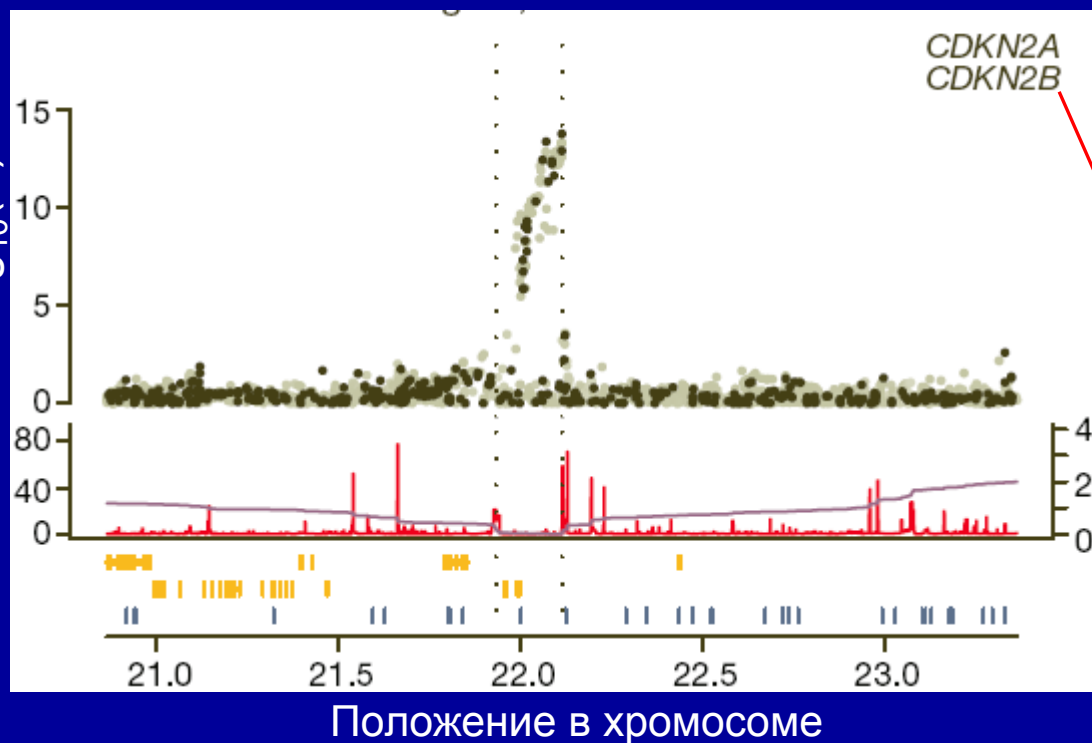
**Genome-wide association study of 14,000
cases of seven common diseases and
3,000 shared controls**

The Wellcome Trust Case Control Consortium*

Результаты сканирования генома для выявления ассоциаций с хроническими заболеваниями



Области генома с наименьшими значениями P . Коронарная болезнь, хромосома 9



Ген ингибитора
киназ p16INK4a.
Участвует в
регуливании
клеточного цикла.

Ген ингибитора
киназ p16INK4a.
Участвует в
регуливании
клеточного цикла.
Экспрессируется
в макрофагах
фиброзно-жировых
бляшек.

Всегеномный поиск ассоциаций с коронарной болезнью

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 2, 2007

VOL. 357 NO. 5

Genomewide Association Analysis of Coronary Artery Disease

Nilesh J. Samani, F.Med.Sci., Jeanette Erdmann, Ph.D., Alistair S. Hall, F.R.C.P., Christian Hengstenberg, M.D., Massimo Mangino, Ph.D., Bjoern Mayer, M.D., Richard J. Dixon, Ph.D., Thomas Meitinger, M.D., Peter Braund, M.Sc., H.-Erich Wichmann, M.D., Jennifer H. Barrett, Ph.D., Inke R. König, Ph.D., Suzanne E. Stevens, M.Sc., Silke Szymczak, M.Sc., David-Alexandre Tregouet, Ph.D., Mark M. Iles, Ph.D., Friedrich Pahlke, M.Sc., Helen Pollard, M.Sc., Wolfgang Lieb, M.D., Francois Cambien, M.D., Marcus Fischer, M.D., Willem Ouwehand, F.R.C.Path., Stefan Blankenberg, M.D., Anthony J. Balmforth, Ph.D., Andrea Baessler, M.D., Stephen G. Ball, F.R.C.P., Tim M. Strom, M.D., Ingrid Brænne, M.Sc., Christian Gieger, Ph.D., Panos Deloukas, Ph.D., Martin D. Tobin, M.F.P.H.M., Andreas Ziegler, Ph.D., John R. Thompson, Ph.D., and Heribert Schunkert, M.D., for the WTCCC and the Cardiogenics Consortium*

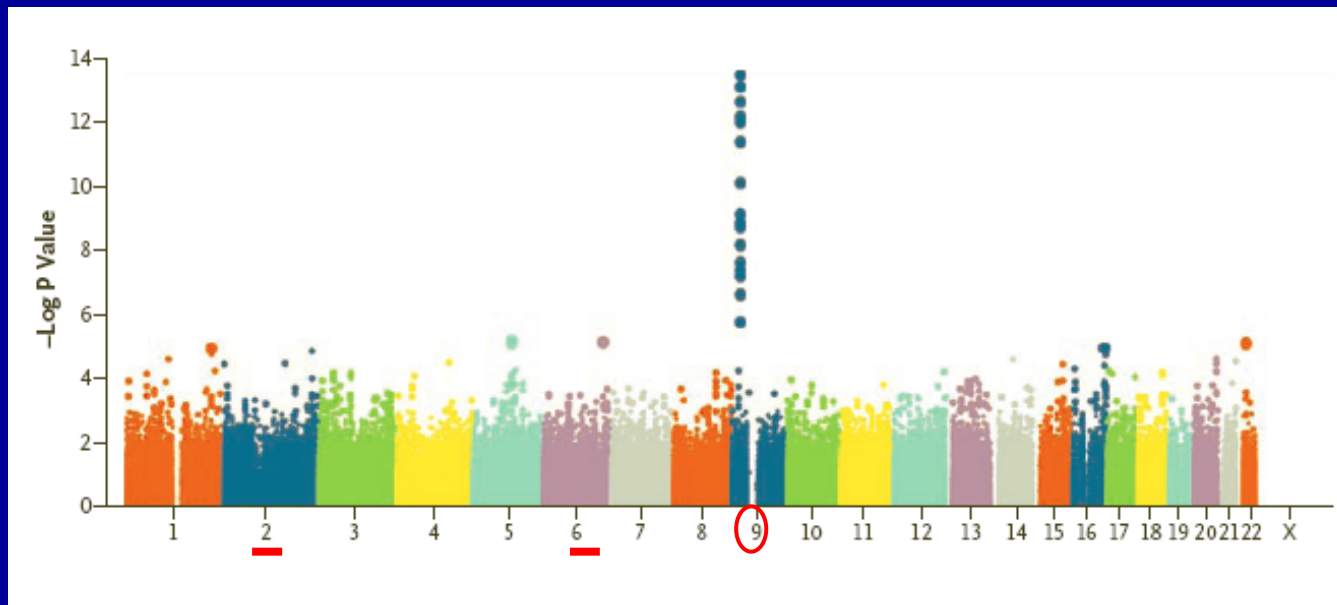
Комбинированный анализ
двух всегеномных
исследований
ассоциаций.

1. WTCCS: 1926 больных КБС и 2398 контролей.
2. Немецкое семейное исследование инфаркта миокарда: 875 больных (ИМ до 60 лет + один 1 родственник с преждевременной КБС) и 1644 контроля.

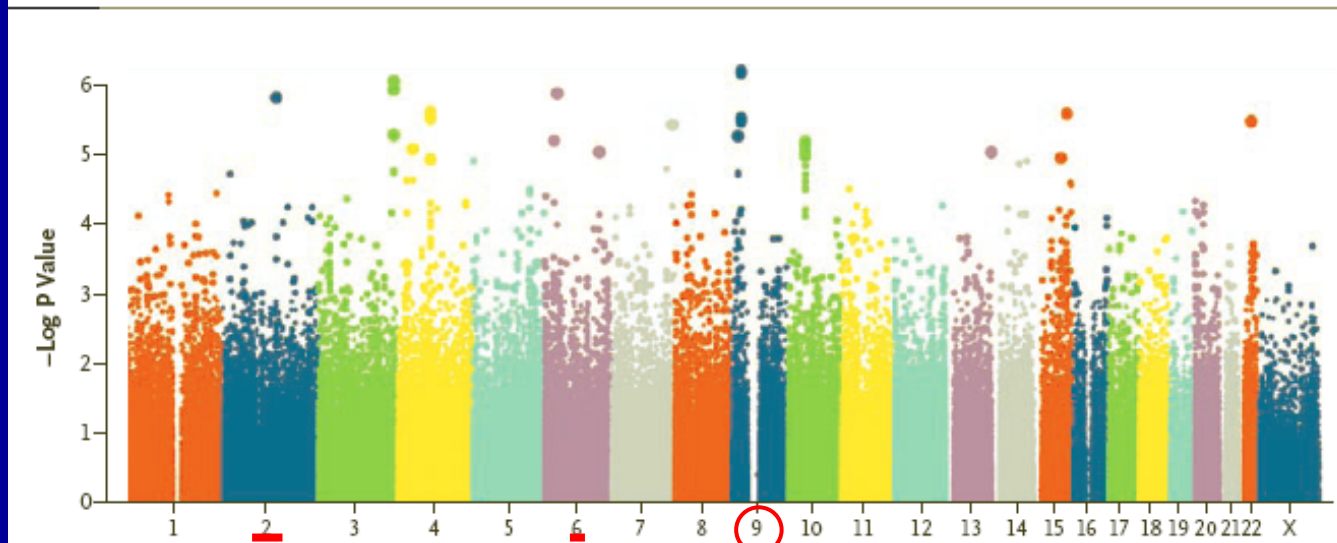
*Samani NJ et al, for the WTCCC and the Cardiogenics Consortium
N Engl J Med 2007;357:443.*

Ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) с коронарной болезнью или инфарктом миокарда в общегеномном анализе ассоциаций (1)

Исследование
WTCC



Немецкое
семейное
исследование
инфаркта
миокарда



*Samani NJ et al, for the WTCCC
and the Cardiogenics Consortium
N Engl J Med 2007; 357:443.*

Хромосомы

Слайд Н.Грацианского

Комментарий в журнале Ланцет

«Хотя это и большая ступень (большой шаг вперед) для науки, это только маленькая ступенька (маленький шаг) для медицины.

Тем не менее, по мере того, как мы вступаем в эру крупномасштабных всегеномных исследований ассоциаций, клиницисты должны быть восприимчивыми (готовыми воспринять) и оптимистичными в отношении будущего использования генетики в медицине».

“So, although this is a big step for science, it is only a small step for medicine. However, as we enter the era of large-scale genome-wide association studies, clinicians should remain open-minded and optimistic about the future use of genetics in medicine”.

Lancet 2007; 369 : 1974

Ассоциации однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) с коронарной болезнью или инфарктом миокарда в общегеномном анализе ассоциаций (2)

Поиск ассоциаций, о которых сообщалось ранее:

142 единичных полиморфизма (SNPs) в 91 гене кандидате.

Только **13** имелись

на использованной платформе генотипирования,
но на ней имелись **270** SNPs, косегрегированных с полиморфизмами,
согласно сообщениям, ассоциированными с коронарной болезнью.

Только 2 единичных полиморфизма (SNPs)
ассоциированы с КБС
в исследовании Samani и соавт (WTCC + Немецкое семейное)
(оба в гене липопротеинлипазы)

*Samani NJ et al, for the WTCCC
and the Cardiogenics Consortium.
N Engl J Med 2007; 357:443.*

*Rosenzweig A.
N Engl J Med 2007; 357:497.*

Исследование ассоциаций генетических полиморфизмов с инфарктом миокарда (ИМ) и коронарной болезнью сердца (КБС) в 2 проспективных испытаниях

Изучались ассоциации между генотипом и повторным ИМ в CARE и между генотипом и возникновением КБС в WOSCOPS

CARE – вторичная профилактика,
WOSCOPS – первичная профилактика.

CARE – пробы ДНК от 2913 больных КБС
WOSCOPS – 481 пациент с событиями, 1086 – без событий

Конечные точки

CARE – подтвержденный фатальный и нефатальный ИМ
WOSCOPS – смерть от КБС, нефатальный ИМ, реваскуляризация

Символ	Название	SNP (аллель)	Частоты		ρ		Робщее
			CARE	WOSCOPS	CARE	WOSCOPS	
THBS4	Thrombospondin 4	rs1866389 (1186G/C)	0.22	0.22	0.034	0.825	0.1273
ACE	Angiotensin I-converting enzyme	rs4344 (I/D 278bp)	0.45	0.48	0.938	0.738	0.9469
ITGA2	Integrin alpha 2	rs1126643 (C807T)	0.40	0.40	0.986	0.166	0.4605
APOE	Apolipoprotein E	rs429358 (3932T/C)	0.14	0.19	0.943	0.337	0.6825
AGTR1	Angiotensin II receptor type 1	rs5186 (A1166C)	0.30	0.30	0.285	0.474	0.4056
LTA	Lymphotoxin alpha	rs1041981 (804C/A)	0.33	0.37	0.072	0.937	0.2496
APOE	Apolipoprotein E	rs405509 (-219T)	0.49	0.46	0.234	0.897	0.5376
MMP3	Matrix metalloproteinase- 3	rs3025058 (-1171 6A/5A)	0.50	0.49	0.862	0.940	0.9806
SERPINE1	Serpin peptidase inhibitor clade E member 1	rs1799768 (4G/5G)	0.47	0.445	0.692	0.929	0.9267
F2	Coagulation factor II	rs1799963 (20210G/A)	0.02	0.01	0.852	0.394	0.7022
ROS1	Proto-oncogene c-ros-1 protein	rs529038	0.26	0.26	0.437	0.249	0.3507
BRE	TNFRSF1A modulator	rs1506536	0.49	0.50	0.463	0.833	0.7530
GALNTL4	GalNAc-transferase	rs901550	0.26	0.24	0.231	0.144	0.1463
AKAP13	A kinase (PRKA) anchor protein 13	rs7162168	0.36	0.36	0.773	0.998	0.9717
BDNF	Brain-derived neurotropic factor	rs6265	0.18	0.20	0.599	0.383	0.5671
CR2	Complement component receptor 2	rs17615	0.32	0.31	0.481	0.417	0.5227
CALCOCO2	Nuclear domain 10 protein	rs1422645	0.29	0.31	0.044	0.660	0.1328
IL12A	Interleukin 12A	rs2243131	0.16	0.18	0.722	0.415	0.6607
ALDH4A1	Aldehyde dehydrogenase 4A1	rs2230709	0.15	0.14	0.231	0.785	0.4914
LILRA4	Leukocyte immunoglobulin-like receptor subfamily A member 4	rs2241384	0.16	0.17	0.023	0.713	0.0849
WDR55	WD repeat domain 55	rs2286394	0.23	0.21	0.331	0.973	0.6868
PPP4R1L	Protein phosphatase 4, regulatory subunit 1-like	rs614507	0.27	0.27	0.279	0.532	0.4316
GIPR	Gastric inhibitory polypeptide receptor	rs1800437	0.19	0.17	0.476	0.692	0.6948
KIF6	Kinesin family member 6	rs20455	0.36	0.34	0.029	0.004	0.0012
MTRR	Methionine synthase reductase	rs1801394	0.46	0.44	0.223	0.249	0.2162
ACAA1	Acetyl-coenzyme A acyltransferase 1	rs156265	0.15	0.15	0.905	0.576	0.8609
LRRC25	Leucine-rich repeat-containing 25	rs6512265	0.34	0.34	0.398	0.872	0.7140
R3HDM1	R3H domain-containing 1	rs961360	0.18	0.09	0.624	0.309	0.5104
ACTR1B	Centractin beta	rs3474	0.28	0.28	0.830	0.434	0.7284
LOC646871	Hypothetical LOC646871	rs3736919	0.46	0.47	0.284	0.287	0.2855
ARL5C	ADP-ribosylation factor-like 5C	rs593772	0.10	0.09	0.747	0.002	0.0093
LTK	Leukocyte tyrosine kinase	rs35932273	0.03	0.03	0.925	0.177	0.4609
KCNQ4	Potassium voltage-gated channel	rs34287852	0.25	0.26	0.449	0.344	0.4430
LGALS14	Lectin, galactoside-binding, soluble, 14	rs35541195	0.13	0.11	0.615	0.243	0.4336
IQCC	IQ motif-containing C	rs12032332	0.06	0.06	0.939	0.777	0.9697

Iakubova OA et al. JACC 2008; 51: 435

СКОЗО

Символ	Название	SNP (аллель)	Частоты		p		Робщее
			CARE	WOSCOPS	CARE	WOSCOPS	
THBS4	Thrombospondin 4	rs1866389 (1186G/C)	0.22	0.22	0.034	0.825	0.1273
ACE	Angiotensin I-converting enzyme	rs4344 (I/D 278bp)	0.45	0.48	0.938	0.738	0.9469
ITGA2	Integrin alpha 2	rs1126643 (C807T)	0.40	0.40	0.986	0.166	0.4605
APOE	Apolipoprotein E	rs429358 (3932T/C)	0.14	0.19	0.943	0.337	0.6825
AGTR1	Angiotensin II receptor type 1	rs5186 (A1166C)	0.30	0.30	0.285	0.474	0.4056
LTA	Lymphotoxin alpha	rs1041981 (804C/A)	0.33	0.37	0.072	0.937	0.2496
APOE	Apolipoprotein E	rs405509 (-219T)	0.49	0.46	0.234	0.897	0.5376
MMP3	Matrix metalloproteinase-3	rs3025058 (-1171 6A/5A)	0.50	0.49	0.862	0.940	0.9806
SERPINE1	Serpin peptidase inhibitor clade E member 1	rs1799768 (4G/5G)	0.47	0.445	0.692	0.929	0.9267
F2	Coagulation factor II	rs1799963 (20210G/A)	0.02	0.01	0.852	0.394	0.7022
ROS1	Proto-oncogene c-ros-1 protein	rs529038	0.26	0.26	0.437	0.249	0.3507
BRE	TNFRSF1A modulator	rs1506536	0.49	0.50	0.463	0.833	0.7530
GALNTL4	GalNAc-transferase	rs901550	0.26	0.24	0.231	0.144	0.1463
AKAP13	A kinase (PRKA) anchor protein 13	rs7162168	0.36	0.36	0.773	0.998	0.9717
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor	rs6265	0.18	0.20	0.599	0.383	0.5671
CR2	Complement component receptor 2	rs17615	0.32	0.31	0.481	0.417	0.5227
CALCOCO2	Nuclear domain 10 protein	rs1422645	0.29	0.31	0.044	0.660	0.1328
IL12A	Interleukin 12A	rs2243131	0.16	0.18	0.722	0.415	0.6607
ALDH4A1	Aldehyde dehydrogenase 4A1	rs2230709	0.15	0.14	0.231	0.785	0.4914

Символ	Название	SNP (аллель)	CARE	WOS-COPS	p CARE	p WOS-COPS	p общее
KIF6	Kinesin family member 6	rs20455	0.36	0.34	0.029	0.004	0.0012

MTRR	Methionine synthase reductase	rs1801394	0.46	0.44	0.223	0.249	0.2162
ACAA1	Acetyl-coenzyme A acyltransferase 1	rs156265	0.15	0.15	0.905	0.576	0.8609
LRR25	Leucine-rich repeat-containing 25	rs6512265	0.34	0.34	0.398	0.872	0.7140
R3HDM1	R3H domain-containing 1	rs961360	0.18	0.09	0.624	0.309	0.5104
ACTR1B	Contractin beta	rs3474	0.28	0.28	0.830	0.434	0.7284
LOC646871	Hypothetical LOC646871	rs3736919	0.46	0.47	0.284	0.287	0.2855
ARL5C	ADP-ribosylation factor-like 5C	rs593772	0.10	0.09	0.747	0.002	0.0093
LTK	Leukocyte tyrosine kinase	rs35932273	0.03	0.03	0.925	0.177	0.4609
KCNQ4	Potassium voltage-gated channel	rs34287852	0.25	0.26	0.449	0.344	0.4430
LGALS14	Lectin, galactoside-binding, soluble, 14	rs35541195	0.13	0.11	0.615	0.243	0.4336
IQCC	IQ motif-containing C	rs12032332	0.06	0.06	0.939	0.777	0.9697

CARE. Корригированные отношения рисков инфаркта миокарда

Сравнение носительства аллели *KIF6* 719Arg и наличия обычных факторов риска

Носительство 719Arg

Возраст ≥ 55 лет

Мужской пол

Курение

ХС ЛНП ≥ 130 мг/дл (3.36 ммоль/л)

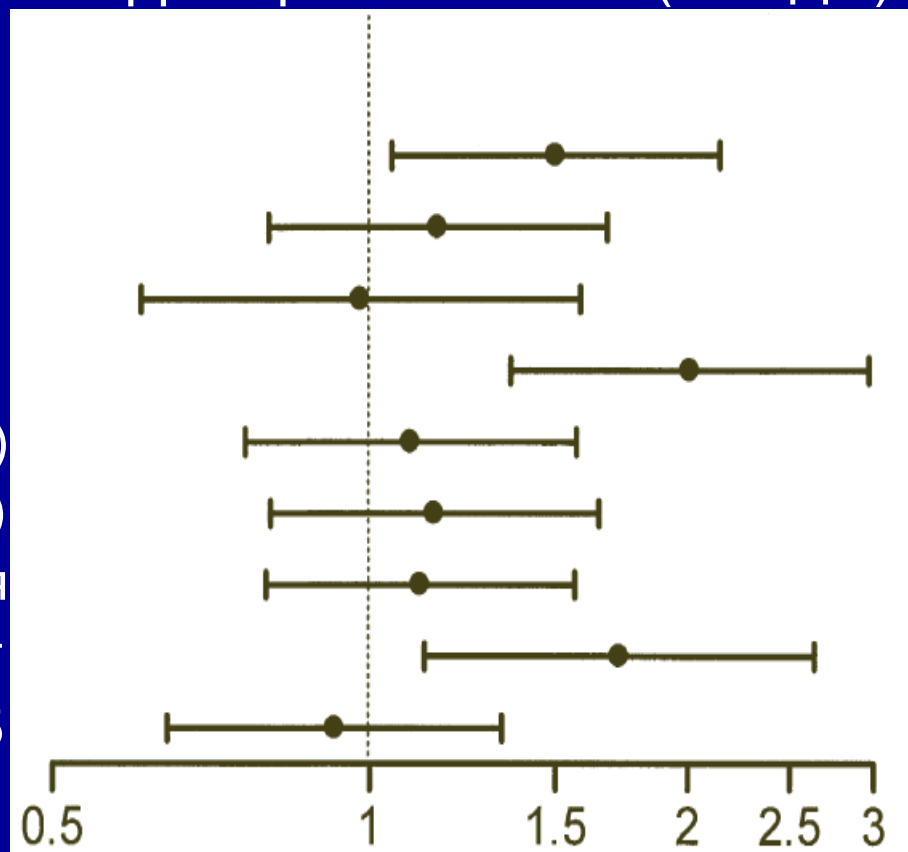
ХС ЛВП < 40 мг/дл (1.00 ммоль/л)

Гипертония

Диабет

ИМТ ≥ 25

Корригированное ОР (95%ДИ)



WHS (исследование здоровья женщин): оценка связи с риском КБС носительства аллели 719Arg члена семейства кинезинов 6 (KIF6)

WHS -

рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое испытание аспирина и витамина Е для предупреждения сердечнососудистых заболеваний у здоровых женщин ≥ 45 лет

Заборы крови для генетического анализа - 25283 женщин.

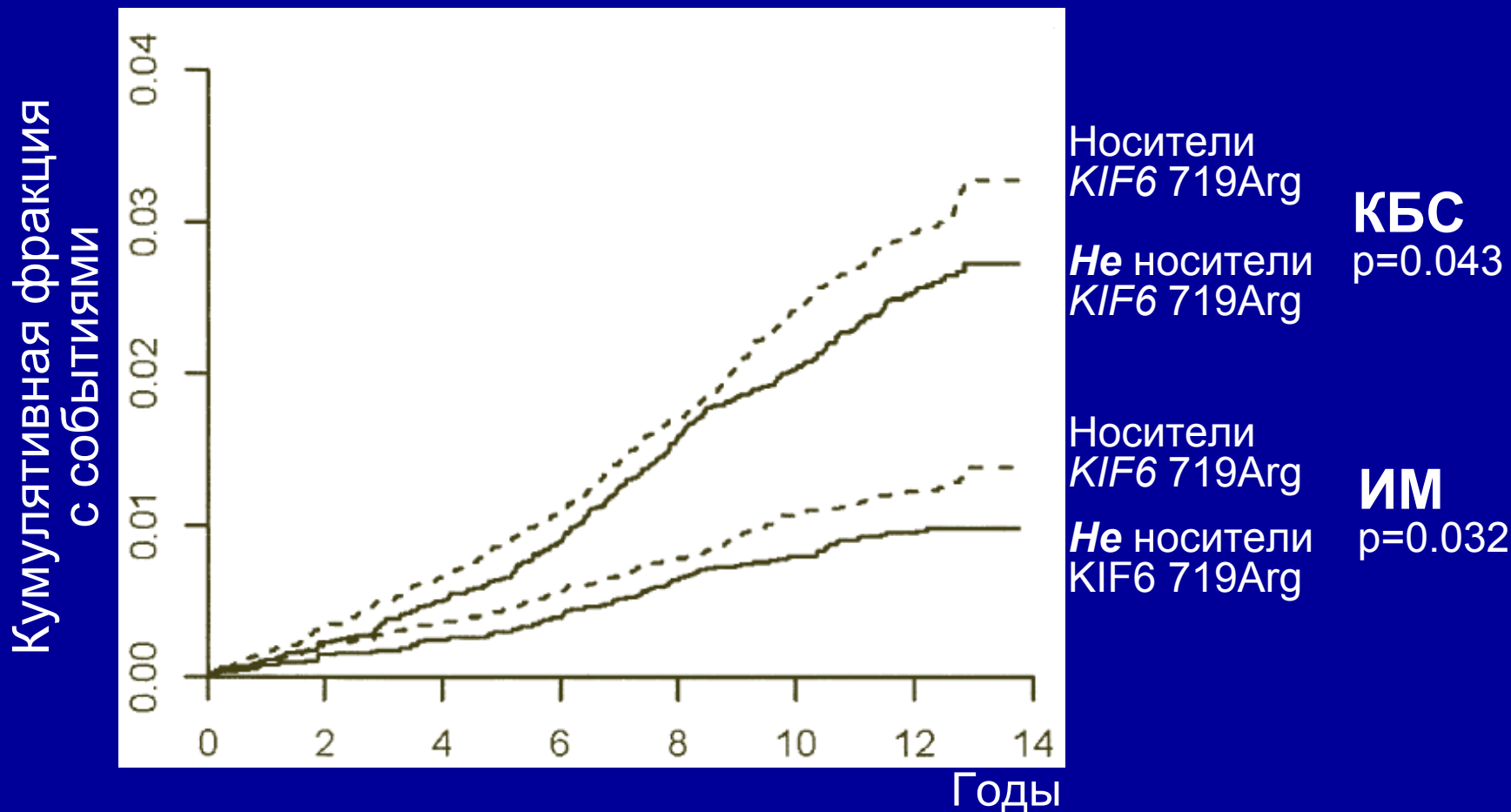
Наблюдение 12 лет с регистрацией сердечнососудистых событий.

События:

первые инфаркт миокарда, ишемический инсульт, коронарная реваскуляризация, или сердечнососудистая смерть; возникновение КБС –

ИМ, реваскуляризация, сердечнососудистая смерть.

WHS. Доля участников с событиями в зависимости от носительства аллели *KIF6* 719Arg



KIF6 и кинезины

KIF6 кодирует кинезины – класс протеинов, участвующих во внутриклеточном транспорте по микроканальцам.

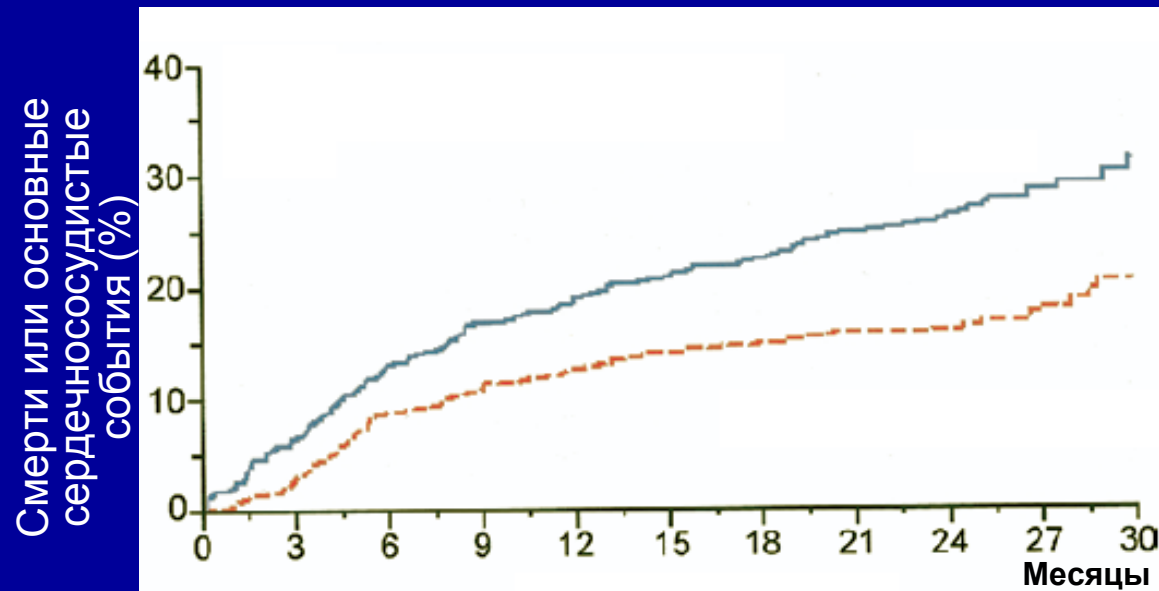
Переносимый «груз» включает органеллы мембран, белковые комплексы, мРНК.

Известно, что несколько кинезинов вовлечены в патогенез хронических заболеваний – нейродегенеративных, диабета 2 типа, болезни Алцгеймера.

Роль KIF6 в происхождении сердечнососудистых заболеваний еще только предстоит установить.

PROVE-it. Смерти/основные сердечнососудистые события в зависимости от носительства варианта 719Arg гена KIF6

Носители
варианта
KIF6 719Arg

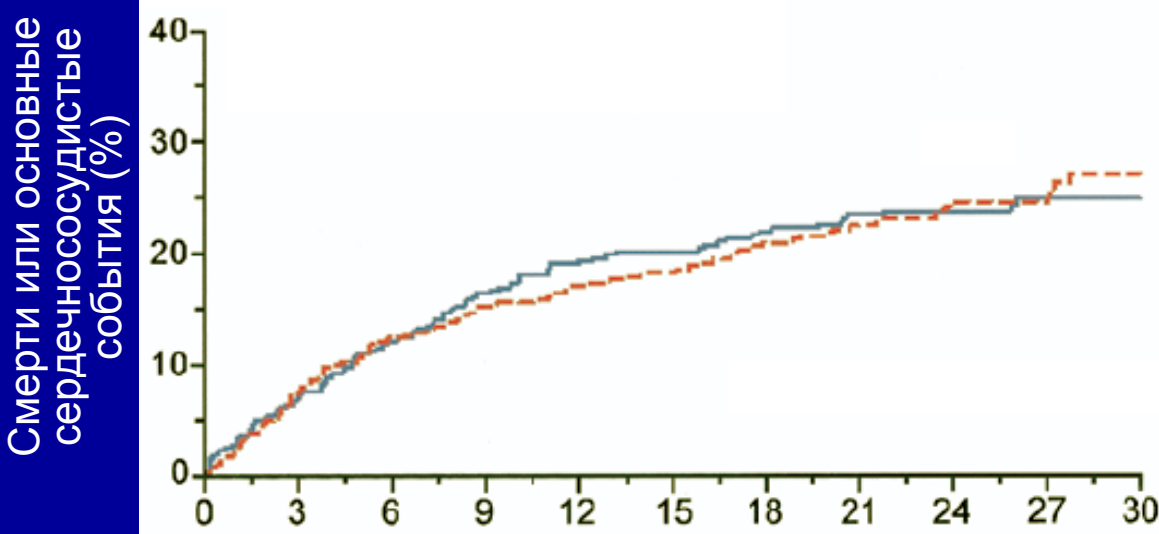


Стандартная
доза
правастатина

Высокая доза
аторвастатина

OR = 0.59
95%ДИ 0.45-0.78
p<0.001

Не носители
варианта
KIF6 719Arg



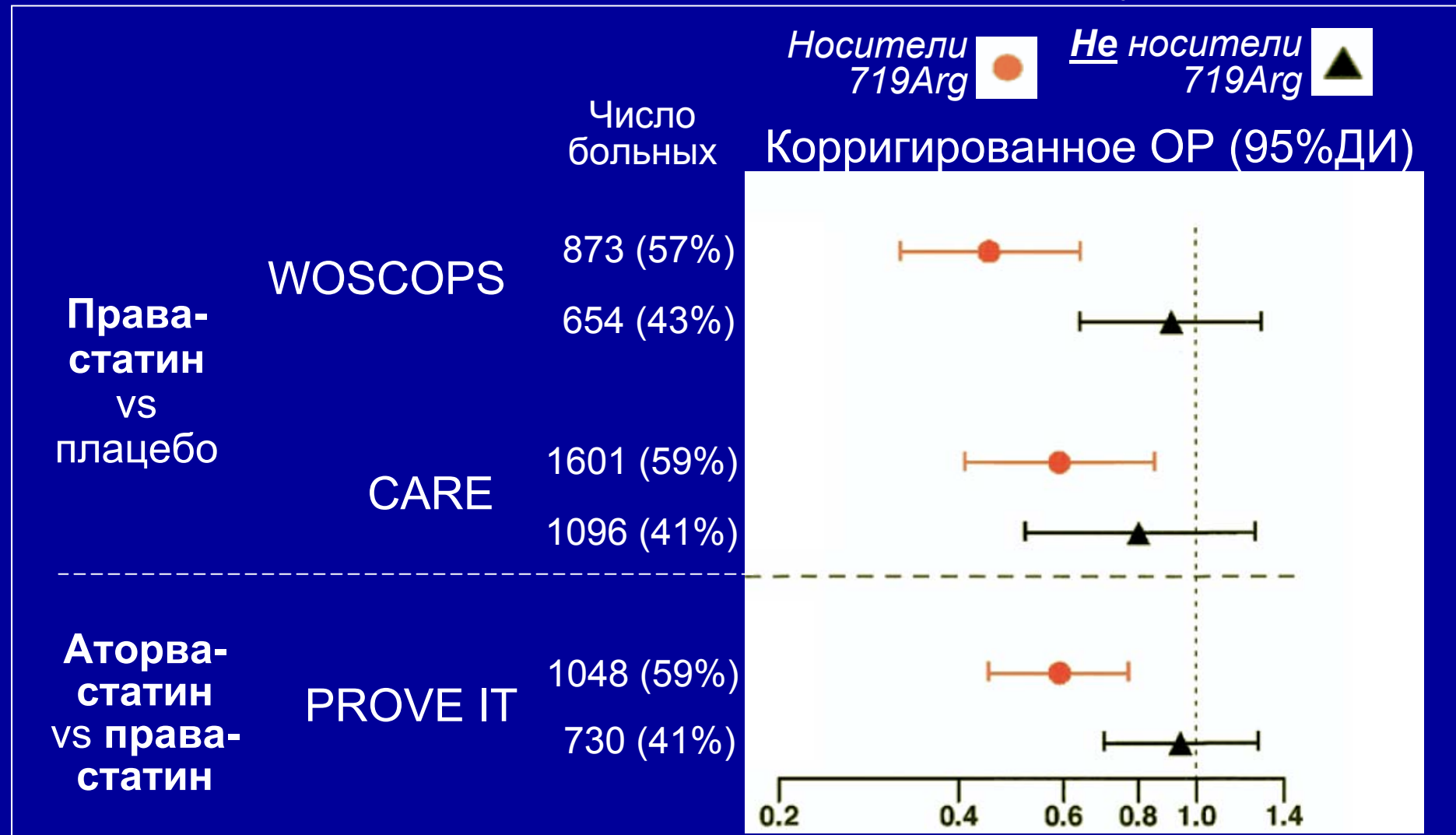
Высокая доза
аторвастатина

Стандартная
доза
правастатина

OR = 1.0
95%ДИ 0.72-1.31
p<0.98

Эффект терапии статинами в зависимости от носительства варианта 719Arg гена KIF6

События: CARE - смерти от КБС или ИМ. WOSCOPS – возникновение КБС
 PROVE-IT - смерти или основные сердечнососудистые события



Значение выявления генетической ассоциации с заболеванием или его осложнением в настоящее время

Хотя открытие генетических полиморфизмов, ассоциируемых с КБС, может помочь в оценке индивидуального риска заболевания, мало вероятно, что немедленно появится терапия, специфически препятствующая механизму действия повреждающего варианта гена.

Носители повреждающего варианта гена получают пользу от агрессивного лечения устранимых факторов риска КБС. Как раз это имеет место в отношении носителей аллели 719Arg гена *KIF6* – в CARE и WOSCOPS у них было особенно эффективно лечение правастатином.

Ноябрь 2007 – 2 компании объявили о доступности
«персональной геномной службы»
- «генного профилирования»
www.23andme.com и www.decode.me.com

Они располагают
платформами на 500 000-1 000 000 000
однонуклеотидных полиморфизмов,
базами данных аллеле-фенотип.

Достаточно послать пробу ДНК (см. следующий рис.)

*Hunter D.J., Khoury M.J., Drazen J.M.
Letting the Genome out of the Bottle - Will We Get Our Wish?
NEJM 2008; 358: 105.*

«Больному, который обратится с геномной картой и распечаткой оценок риска в руках, подобающим будет общее разъяснение о низких чувствительности и положительной предсказующей способности этих данных».

«Задающим вопрос, предоставляют ли эти службы (см. предыдущий слайд) информацию, полезную для того, чтобы избежать заболевания, благоразумным ответом будет:

«Не сейчас – спросите снова через несколько лет».

*Hunter D.J., Khoury M.J., Drazen J.M.
Letting the Genome out of the Bottle - Will We Get Our Wish?
NEJM 2008; 358: 105.*