

О связи варианта *719Arg* гена *KIF6* с КБС и эффективностью статинов

Из доклада Н.А.Грацианского
«Некоторые события 2007-2008 гг,
имеющие отношение к проблеме атеросклероза»
20/02/2008

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

Iakoubova OA et al. JACC 2008; 51: 435

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
AGTR2	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
GALNT4	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	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

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 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

Сим-вол	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
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	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)

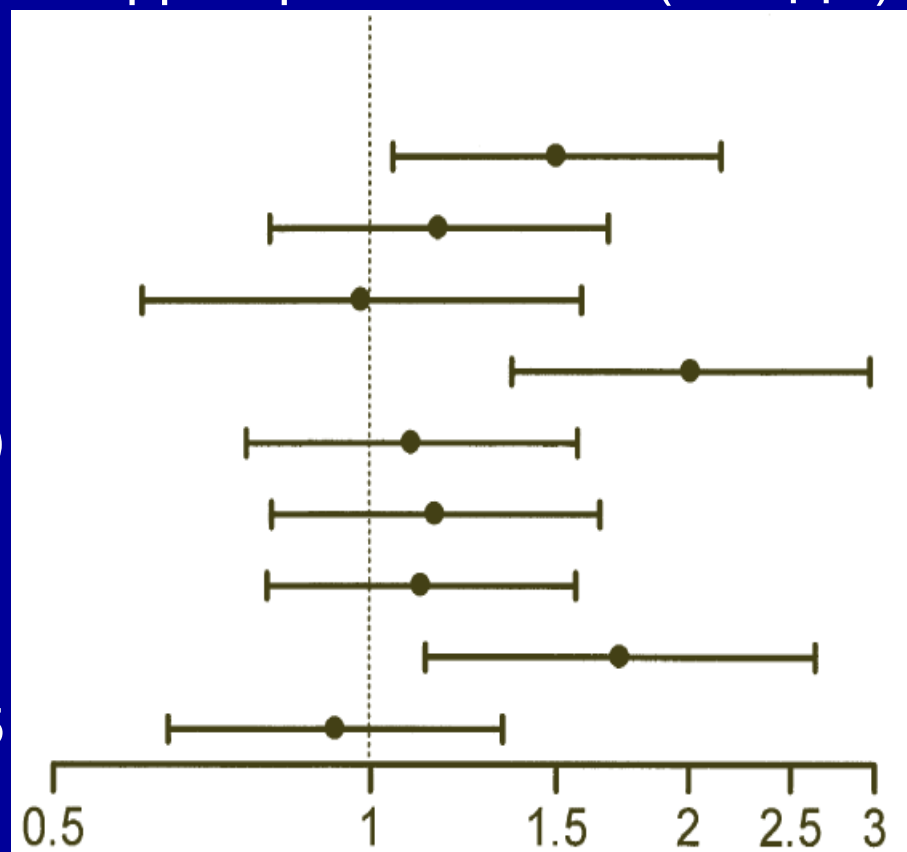
ХС ЛВП < 40 мг/дл (1.00 ммоль/л)

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.

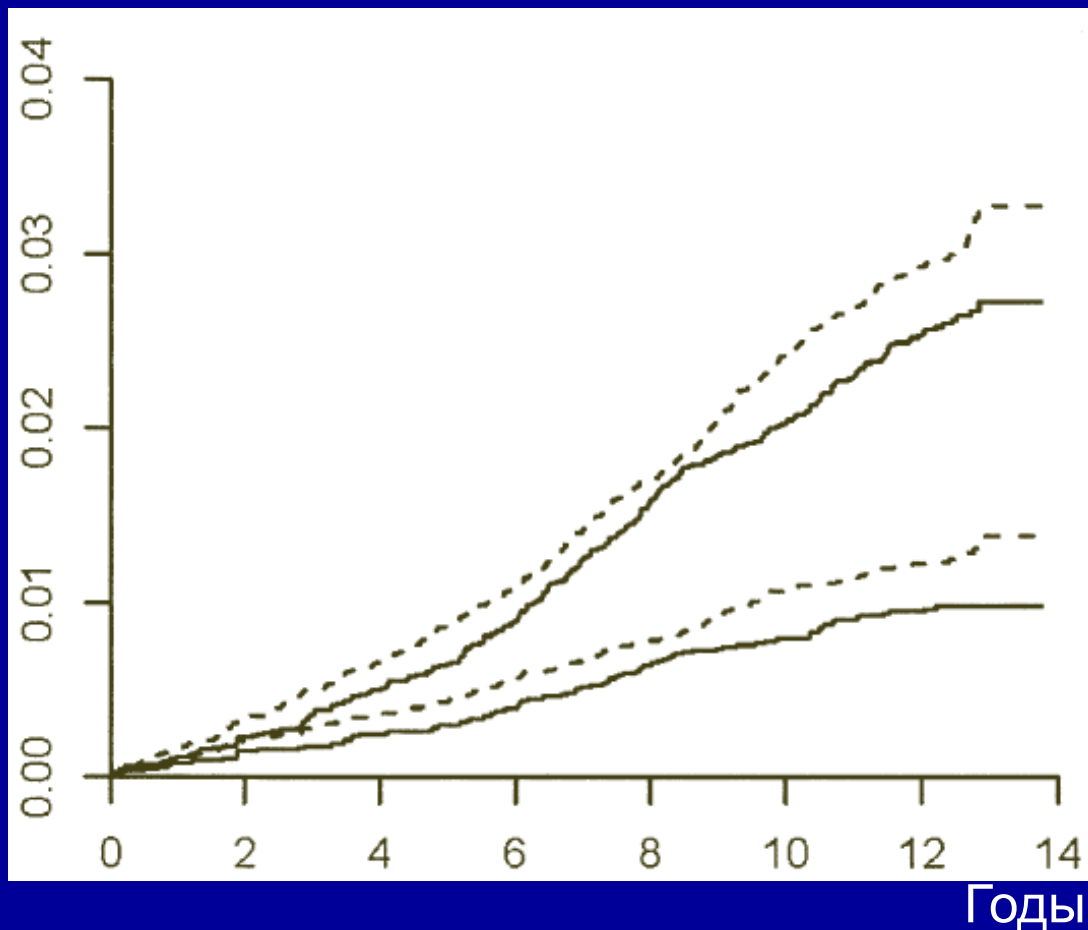
События:

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*

Кумулятивная фракция с событиями



Носители
KIF6 719Arg

КБС
 $p=0.043$

Не носители
KIF6 719Arg

Носители
KIF6 719Arg

ИМ
 $p=0.032$

Не носители
KIF6 719Arg

Shiffman D et al. JACC 2008; 51: 444

KIF6 и кинезины

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

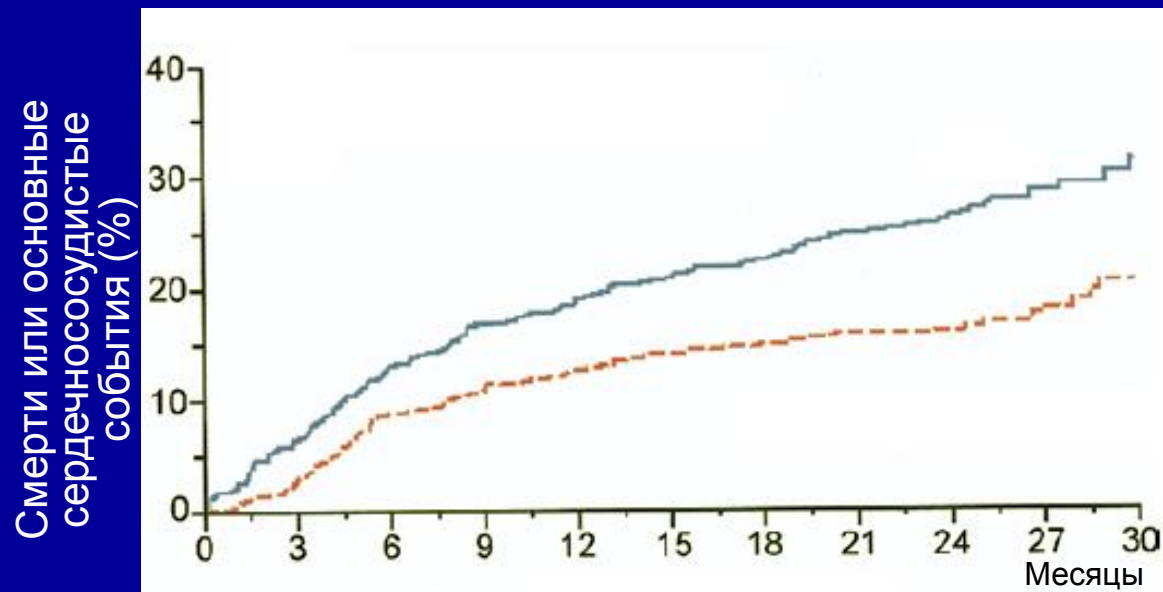
Переносимый «груз» включает органеллы мембран, белковые комплексы, мРНК.

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

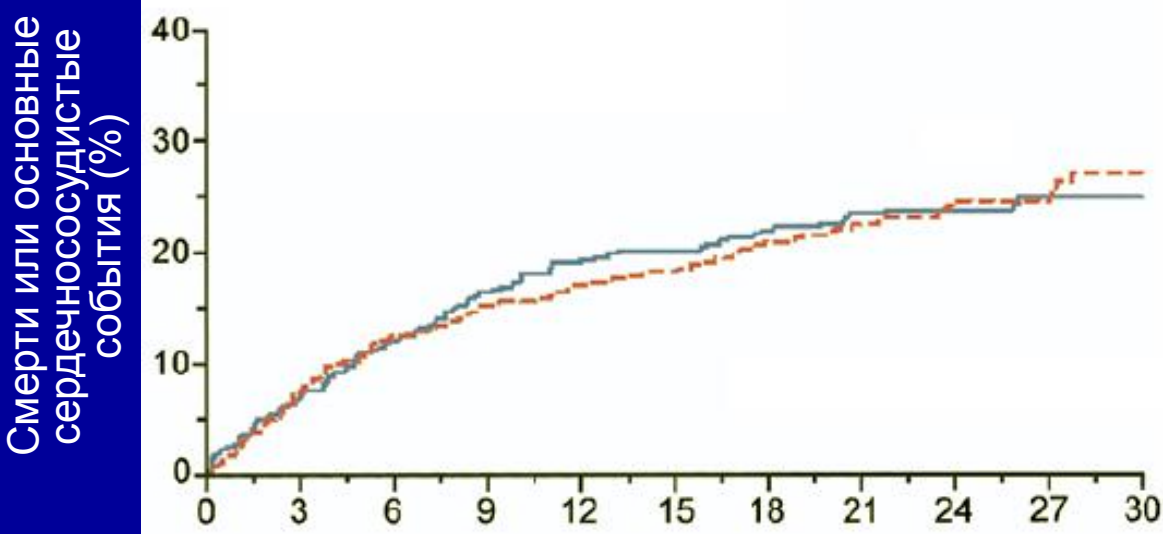


Стандартная
доза
правастатина

Высокая доза
аторвастатина

OR = 0.59
95%ДИ 0.45-0.78
p<0.001

Не носители
варианта
KIF6 719Arg



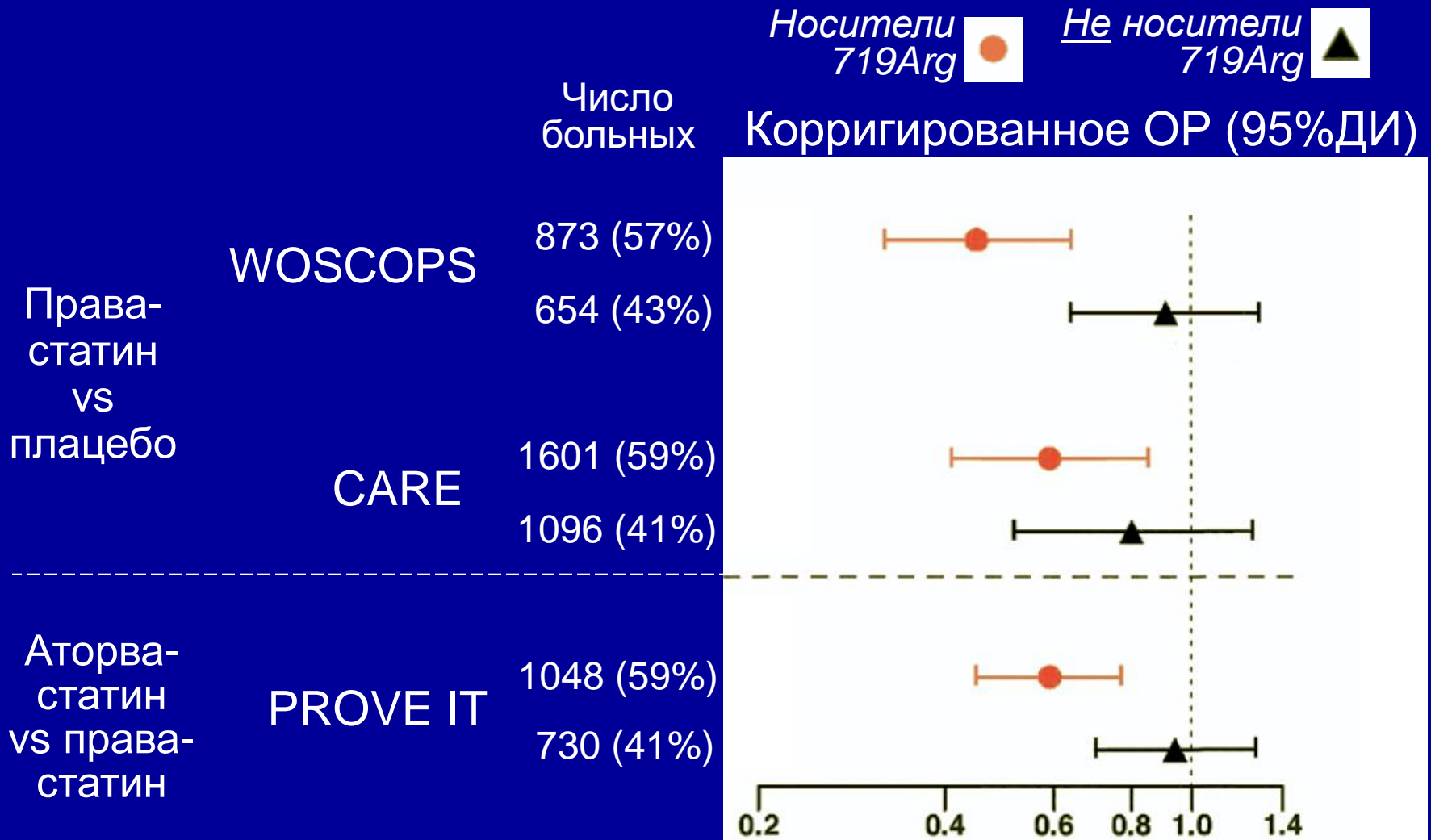
Высокая доза
аторвастатина

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.decodeme.com

Платформы на 500 000-1 000 000 000
однонуклеотидных полиморфизмов

Базы данных аллеле-фенотип.

Достаточно послать пробу ДНК