

Генетические основы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний



- Учебная цель: закрепить практические навыки ординаторов детских кардиологов по разделу “Генетические основы диагностики сердечно-сосудистых заболеваний”

Задачи

1. Знать основные типы генных мутаций и полиморфизмов, обуславливающих риски развития и неблагоприятного течения кардиоваскулярных заболеваний
2. Уметь определять показания для генетического исследования у детей группы риска

Генетическая диагностика.

- В настоящее время описано около 2,5 тысяч моногенных наследственных синдромов, при которых наблюдается вовлечение в патологический процесс сердца и/или сосудов.



Генетическая диагностика.

- Известно около сотни наследственных заболеваний, при которых поражение сердца и сосудов являются ведущими в клинической картине .



Генетическая диагностика.

- Из общей структуры даже таких классических мультифакториальных заболеваний, как ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия, вычленяются все большее число моногенных форм, которые наследуются по менделевскому типу.



- По сравнению с применяемыми функциональными методами диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, данный метод позволяет более точно спрогнозировать вероятность возникновения заболевания еще в раннем возрасте.



- С учетом результатов генотипирования **ВОЗМОЖНО** проводить эффективную целевую профилактику заболевания сердечно-сосудистой системы.

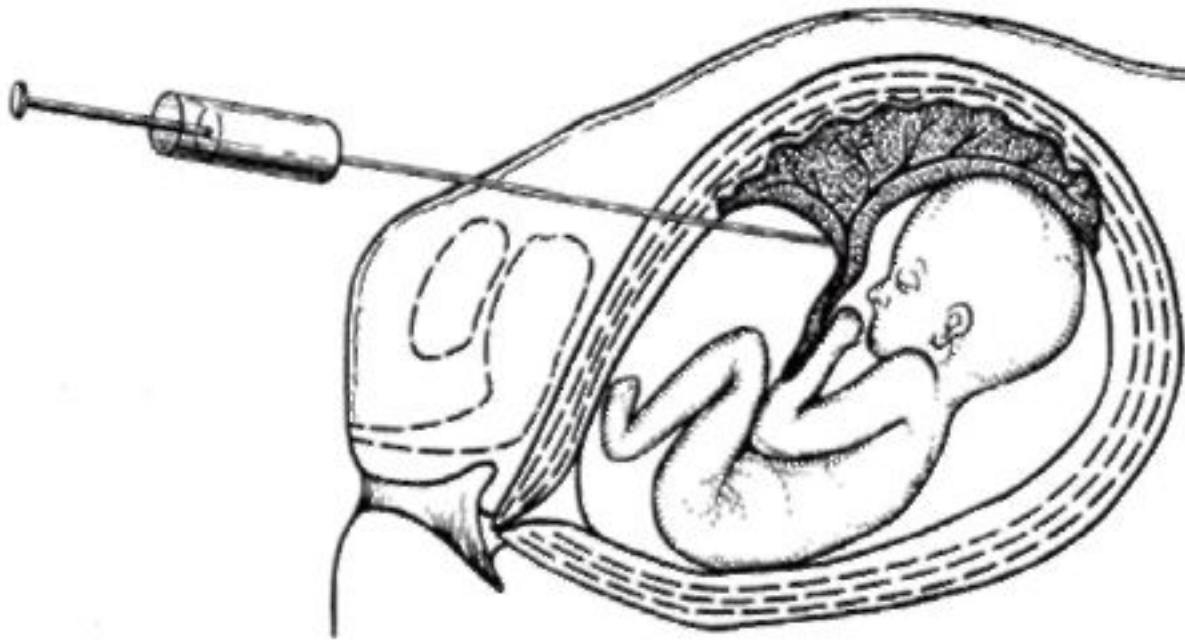


ДНК-диагностика

- направлена на регистрацию непосредственной причины заболевания в виде изменения нуклеотидной последовательности ДНК.



- Выявление мутации в конкретном гене напрямую свидетельствует о наличии заболевания, независимо от степени выраженности клинических симптомов, и даже при их отсутствии.



•Пресимптоматическая диагностика

позволяет сформировать оптимальную тактику наблюдения для каждого пациента, с учетом генетических, анамнестических и электрокардиографических данных.

- В зависимости от пораженного гена, по-разному оценивается влияние пола и возраста на риск кардио-васкулярной смерти .
- Так, например, у пациентов с мутациями в гене SCN5A (LQT3) наблюдается наибольший процент летальных исходов во время острых кардиогенных эпизодов .
- В недавнем исследовании PRIORITY была проанализирована суммарная вероятность острых кардиогенных эпизодов (синкопе, остановка сердца, смерть) в зависимости от пораженного гена, пола и продолжительности QT и предложена стратификация риска развития первого эпизода желудочковой тахикардии, основывающаяся на генетических данных .
- Хотя пораженный ген и оказывает ключевое влияние на клинический фенотип, различные мутации в пределах одного и того же гена могут детерминировать различные по тяжести проявления заболевания.

- Описаны мутации, ассоциированные как с относительно благоприятным течением заболевания, так и с очень тяжелым прогнозом.
- Данные об отдельных мутациях, являющихся причиной заболевания, могут иметь важное прогностическое значение.
- В отсутствии адекватной терапии 10-летняя выживаемость после первого синкопального эпизода при синдроме удлинённого интервала QT составляет менее 50% .

- Современные подходы к оценке риска внезапной смерти у таких пациентов и выбору тактики лечения в значительной степени должны базироваться на информации о молекулярно-генетической природе заболевания .
- Большое значение имеет ДНК-диагностика для консультирования больных с первичными кардиопатиями. Описаны мутации, детерминирующие как относительно благоприятное, так и злокачественное течение кардиомиопатий .

Заболевание	ТН	Ген/локус
Семейная гиперхолестеринемия	А/Д, А/Р*	LDLR (19p13.2), ARH (1p36-p35), USF1 (1q22-q23)
Псевдогипоальдостеронизм	А/Д, А/Р	WNK1 (17q21), WNK4 (12p13.3), PHA2A (1q31-q42)
Синдром удлиненного интервала QT	А/Д, А/Р	KCNQ1 (11p15.5), KCNH2 (7q3), SCN5A (3p21-24), ANKB (4q25-27), KCNE1 (21q22), KCNE2 (21q22), KCNJ2 (17q23)
Синдром укороченного интервала QT	А/Д	KCNQ1 (11p15.5), KCNH2 (7q3)
Синдром Бругада	А/Д	SCN5A (3p21-24), 3p22-25
Аритмогенная правожелудочковая дисплазия/кардиомиопатия	А/Д, А/Р	14q23-q24, hRyR2 (1q42-q43), 14q12-q22, 2q32.1-q32.3, 3p23, 10p12-p14, DSP (6p24)
Катехоламинергическая желудочковая тахикардия	А/Д, А/Р	hRyR2 (1q42-q43), CASQ2 (1p13-21)
Семейные формы ФП	А/Д	KCNQ1 (11p15.5)
Семейные формы СССУ	А/Д	SCN5A (3p21-24)
Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта	А/Д	PRAKG2 (7q3)
Гипертрофическая кардиомиопатия	А/Д	MYHCB (14q12), TNNT2 (1q32), TPM1 (15q22.1), MYBPC3 (11p11.2), PRKAG2 (7q36), TNNI3 (19q13.4), MYL3 (3p), TTN (2q24.3)

Ген ангиотензин I-превращающего фермента (АСЕ). *Полиморфизм Alu Ins/Del.*

Активность фермента в крови связана с наличием варианта D - делеции (отсутствии) Alu-последовательности внутри интрона гена АСЕ.

Носители I/I генотипа имеют самый низкий уровень фермента, в то время как у людей с D/D генотипом он максимален.

Генотип I/D характеризуется промежуточными уровнями АСЕ.

Наличие варианта D является фактором риска развития сердечно-сосудистых патологий.

Частота встречаемости варианта D - 45-55% в европейских популяциях.

Ген ангиотензин I-превращающего фермента (АСЕ).

Полиморфизм Alu Ins/Del.

Показания к анализу. Коронарная болезнь сердца, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда, острый инфаркт миокарда, инсульт, диабетическая нефропатия, венозная тромбоэмболия, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, курение.

AGTR1 (рецептор типа I ангиотензина-II)

Полиморфизм -1166 A>C

- Рецептор типа I ангиотензина-II (AGTR1) обуславливает основные кардиоваскулярные эффекты ангиотензина-II.
- Полиморфизм A1166C является показателем риска развития сердечно-сосудистых патологий.
- Вариант 1166C встречается с частотой 30-40% в европейских популяциях.

AGTR1 (рецептор типа I ангиотензина-II)

Полиморфизм -1166 А>С

Показания к анализу:

- гипертония,
- диабетическая нефропатия,
- ишемическая болезнь сердца,
- сахарный диабет.

AGT (ангиотензиноген)

Полиморфизмы T174M (C>T) и M235T (T>C)

- Ангиотензиноген (AGT) производится печенью и служит предшественником ангиотензина-II, обладающего вазопрессорной активностью.
- Под действием ренина от ангиотензиногена отщепляется декапептид ангиотензин-I, из которого затем образуется ангиотензин-II.
- Различные генетические варианты ангиотензиногена обуславливают различную физиологическую активность ангиотензина-II.
- Полиморфизмы T174M и M235T гена AGT являются маркерами гипертонии и инфаркта миокарда.
Частота встречаемости в европейских популяциях генотипа 174M - 10-15%, генотипа 235T- 15-20%.

AGT (ангиотензиноген)

Полиморфизмы T174M (C>T) и M235T (T>C)

Показания к анализу:

- гипертония,
- старшая возрастная группа (>45 лет),
- заместительная гормонотерапия,
- инфаркт миокарда.

NOS3 (синтаза окиси азота)

Полиморфизм E298D (G->T)

- Синтаза окиси азота (NOS3) синтезирует окись азота, принимающую участие в вазодилатации (расслаблении васкулярной мускулатуры).
- Окись азота также влияет на ангиогенез и свертывание крови.
- Вариант 298Asp полиморфизма Glu298Asp встречается с частотой 30-40% в европейских популяциях и является маркером кардиоваскулярных осложнений.

NOS3 (синтаза окиси азота)

Полиморфизм E298D (G->T)

Показания к анализу:

- инфаркт миокарда,
- сердечно-сосудистые заболевания,
- нарушение артериальной вазодилатации (снижение сопротивления артерий кровотоку),
- курение.

ApoE (аполипопротеин E)

Полиморфизмы L28P (3100 T->C), ApoE*2 (Arg158Cys) и ApoE*4 (Cys112Arg)

Физиология и генетика. Аполипопротеин E (ApoE) играет существенную роль в метаболизме липидов.

- Синтезируется в печени и головном мозге.
- Входит в состав хиломикронов и ЛПОНП, инициируя их захват и удаление через взаимодействие со специфическим рецептором на поверхности клеток печени.

АpoE (аполипопротеин E)

Полиморфизмы L28P (3100 T->C), ApoE*2 (Arg158Cys) и ApoE*4 (Cys112Arg)

Физиология и генетика.

- Участвует в иммунорегуляции, нервной регенерации и активации липазы печени, липазы липопротеинов и лецитин-холестерин ацилтрансферазы.
- Необходим для доставки холестерина от глиальных клеток мозга до нейронов.
- Эффективность взаимодействия ApoE с рецепторами определяется уникальным строением белковой молекулы.
- Выделяют три изоформы ApoE: E2, E3, E4, которые определяются парной комбинацией аллелей ApoE*2 и ApoE*4 гена ApoE.

АpoE (аполипопротеин E)

Полиморфизмы L28P (3100 T->C), ApoE*2 (Arg158Cys) и ApoE*4 (Cys112Arg)

Показания к анализу:

- инфаркт миокарда,
- атеросклероз
- ишемическая болезнь сердца,
- семейные дисбеталипопротеинемии,
- гиперлипопротеинемии III и V типа,
- ксантоматоз,
- болезнь Альцгеймера,
- сахарный диабет.

Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR).

- Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты.
- Фермент катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолята в 5-метилтетрагидрофолят.
- Последний является активной формой фолиевой кислоты необходимой для образования метионина из гомоцистеина и далее - S-аденозилметионина, играющего ключевую роль в процессе метилирования ДНК.

Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR).

- Метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) играет ключевую роль в метаболизме фолиевой кислоты.
- Фермент катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолята в 5-метилтетрагидрофолят.
- Последний является активной формой фолиевой кислоты, необходимой для образования метионина из гомоцистеина и далее - S-аденозилметионина, играющего ключевую роль в процессе метилирования ДНК.
- Дефицит MTHFR способствует не только тератогенному (повреждающему плод), но и мутагенному (повреждающему ДНК) действию.
- При этом происходит инактивация многих клеточных генов, в том числе - онкогенов.

Ген MTHFR

- » локализован на хромосоме 1p36.3.
- » Известно около двух десятков мутаций этого гена, нарушающих функцию фермента.
- » Наиболее изученной мутацией является вариант, в котором нуклеотид цитозин (С) в позиции 677 заменен тимидином (Т), что приводит к замене аминокислотного остатка аланина на остаток валина (позиция 222) в сайте связывания фолата.

Ген MTHFR

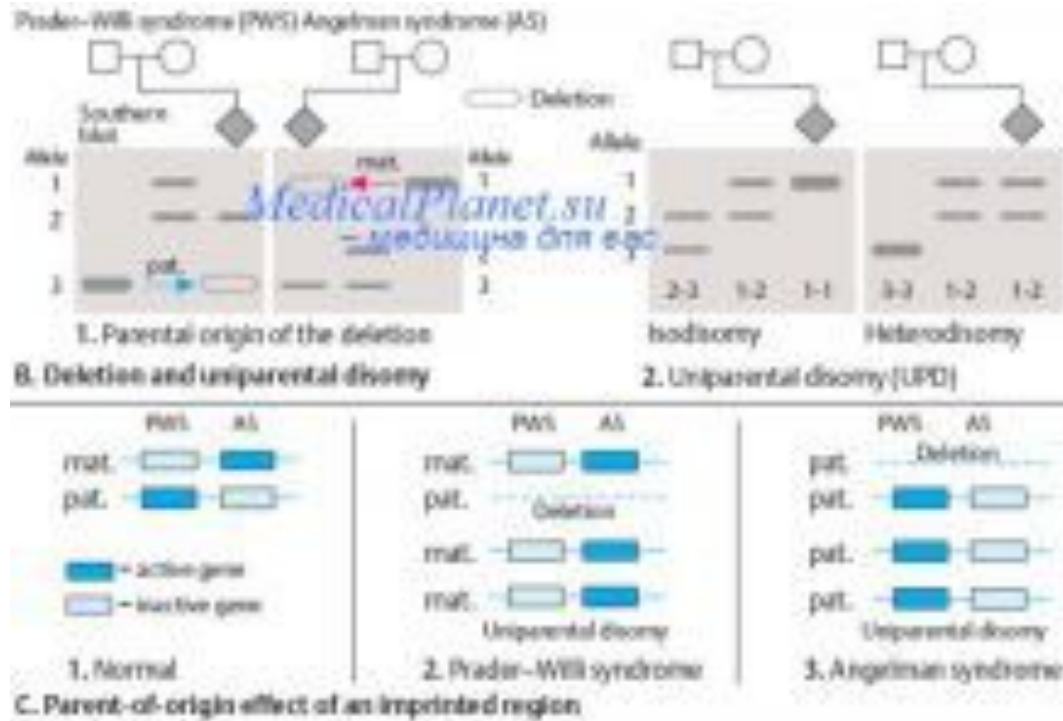
- » полиморфизм MTHFR обозначается как мутация C677T. У лиц, гомозиготных по данной мутации (генотип T/T), отмечается термолабильность MTHFR и снижение активности фермента примерно до 35% от среднего значения.
- » В целом по населению земного шара, мутация 677T гена MTHFR распространена достаточно широко у представителей европейской.

Ген MTHFR

Показания к анализу:

- » ИБС,
- » инфаркт миокарда,
- » атеросклероз,
- » атеротромбоз.

Ген MTHFR



PPARD (рецептор активатора пролиферации пероксисом)

Полиморфизм T(-87)C (T294C)

- PPARs - это группа ядерных рецепторов, которые выступают в роли транскрипционных факторов для ряда генов.
- Выделяют 3 изоформы PPARs: альфа, гамма и дельта (бета).
- Ген PPARD локализован в коротком плече 6-й хромосомы (6p21.2.1).

PPARD (рецептор активатора пролиферации пероксисом) Полиморфизм T(-87)C (T294C)

- Показано, что PPARD играет роль в β -окислении жирных кислот, а также защищает миоциты от апоптоза, вызванного окислительным стрессом, с помощью увеличения экспрессии каталазы, которая разлагает перекись водорода.
- Полиморфизм T294C (также известен под обозначением T(-87)C) находится в 5'-нетранслируемой области 4 экзона.
- Он проявляется в форме мисенс-мутации, где тимин заменяется на цитозин.
- Распространенность аллеля C в европейской популяции 21%.

PPARD (рецептор активатора пролиферации пероксисом)

Полиморфизм T(-87)C (T294C)

Показания к анализу:

Сердечно-сосудистые заболевания в семейном анамнезе,
стенокардия,
нарушение ритма и проводимости,
перенесенный инфаркт миокарда,
хроническая сердечная недостаточность,
артериальная гипертония,
ожирение,
сахарный диабет,
высокий уровень жиров (холестерина, триглицеридов),
курение,
недостаточная физическая активность.

ITGA2 (Интегрин альфа-2)

- Аббревиатуры GPIa (гликобелок Ia), CD49B, VLA-2 (англ. «very late activation antigen 2») относятся к одному и тому же белку известному как альфа-2 интегрин.
- Комплекс субъединиц альфа-2 и бета-1 является рецептором ламинина, коллагена, фибронектина и E-кадхерина.
- Данный рецептор, в частности, влияет на адгезию тромбоцитов на коллагене и других субстратах, а также участвует в реорганизации межклеточного матрикса.
- Генетические варианты GPIa могут приводить к изменению кинетики адгезии тромбоцитов.
- Вариант C807T (соответствующий аминокислотному остатку F224) встречается с частотой 5..7% является маркером сердечно-сосудистых заболеваний.

Показания к анализу. Сердечно-сосудистые заболевания, инфаркт миокарда.

Ген хемокинового рецептора (CCR2).

Полиморфизм Ile64Val

- Ген CCR2 кодирует 2 изоформы рецептора для моноцитов.
- Данный рецептор является хемоаттрактантом, т.е. вызывает направленный хемотаксис моноцитов к очагу воспалительной реакции.
- Известна точечная мутация A/G в положении 190 в гене CCR2, в результате которой валин заменяется на изолейцин в 64-й позиции белка CCR2.
- В результате этой мутации происходит задержка проникновения ВИЧ в клетку.
- Течение ВИЧ-инфекции отличается крайним непостоянством – у одних людей инфекция прогрессирует быстро, у других медленно.
- При попадании в организм человека Вирус иммунодефицита проникает в CD4+ лимфоциты и поражает их, в результате чего их количество резко снижается.

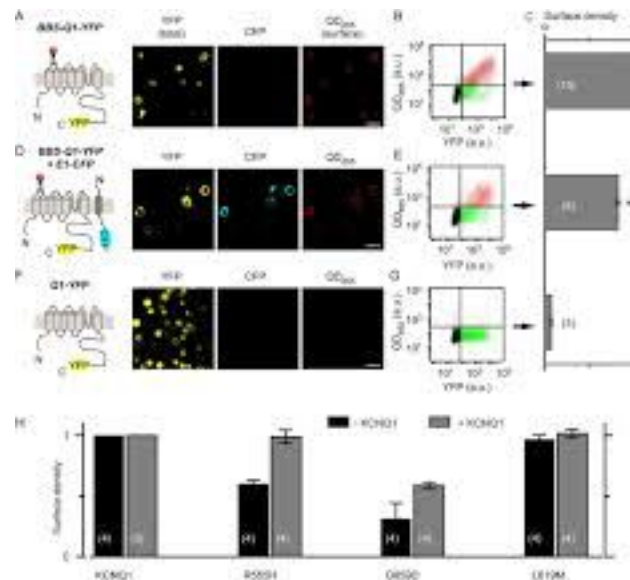
- Но у некоторых ВИЧ – инфицированных больных число лимфоцитов CD4+ не снижается и СПИД не развивается в течение 7 и более лет.
- Это говорит о длительно не прогрессирующем течении инфекции впоследствии повышенной сопротивляемости иммунной системы организма.
- Хемокиновый рецептор CCR2 известен как корецептор для проникновения вируса иммунодефицита в клетку.
- Полиморфизм в гене CCR2 Ile64Val приводит к снижению прогрессии вируса в организме на начальной стадии его проникновения.

Показания к анализу. ВИЧ - инфекция, инфаркт миокарда.

ADRB2 (бета-2 адренорецептор)

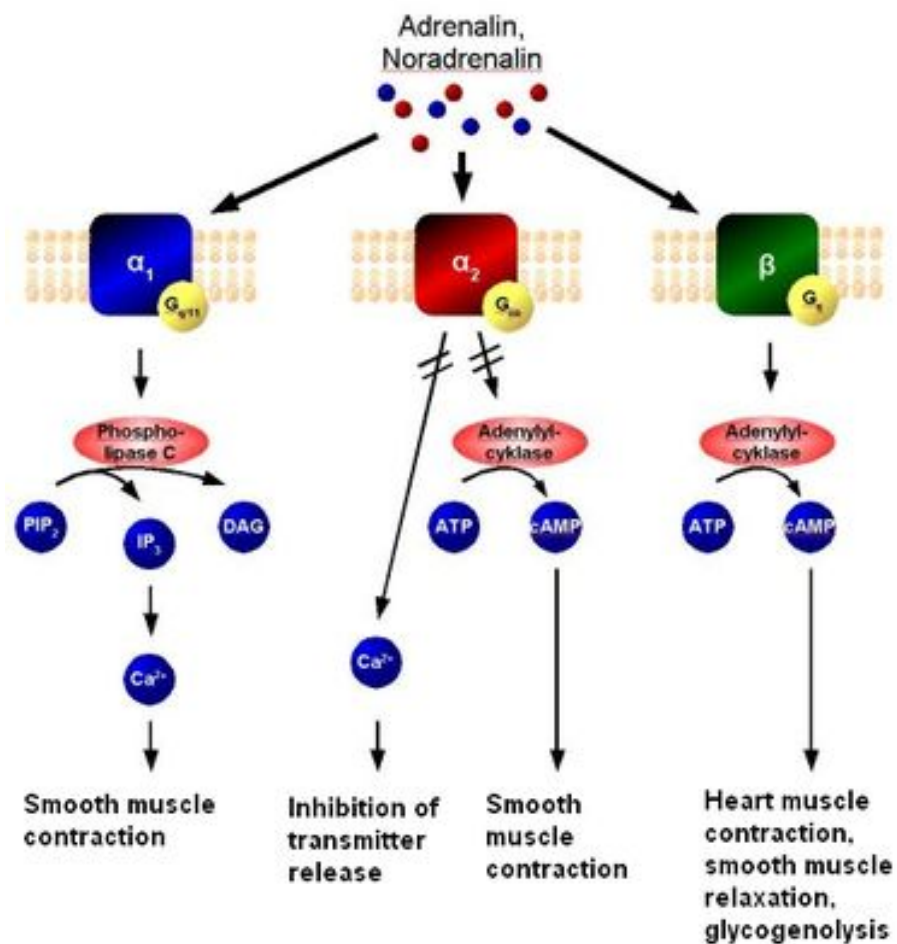
Полиморфизм *Arg16Gly*, **47G>A**

- Адренорецепторы – класс рецепторов, сопряженных с G-белками и активируемых катехоламинами.

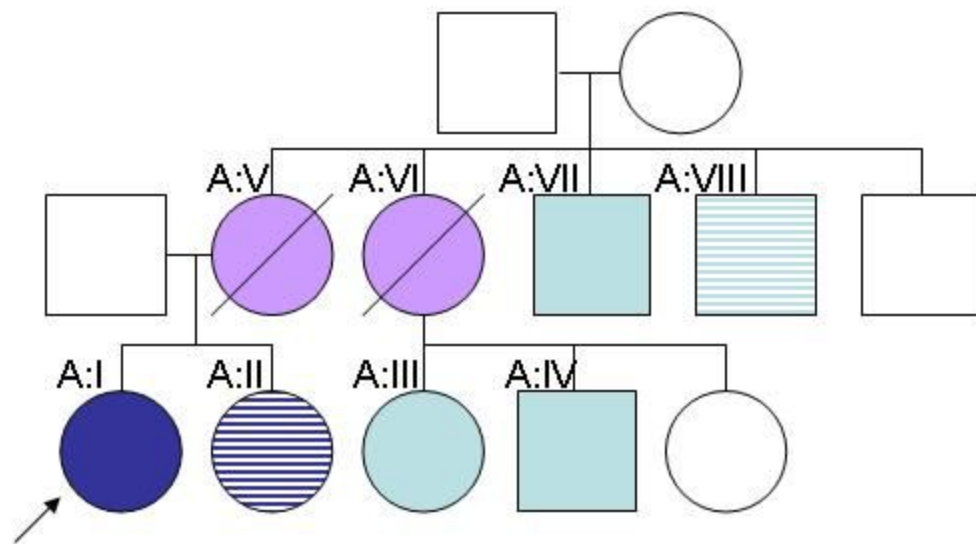


ADRB2 (бета-2 адренорецептор) Полиморфизм *Arg16Gly*, *47G>A*

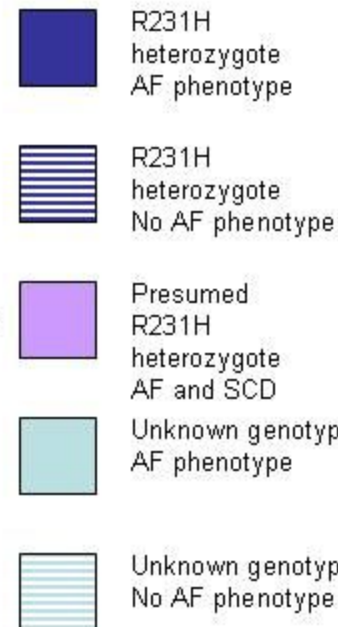
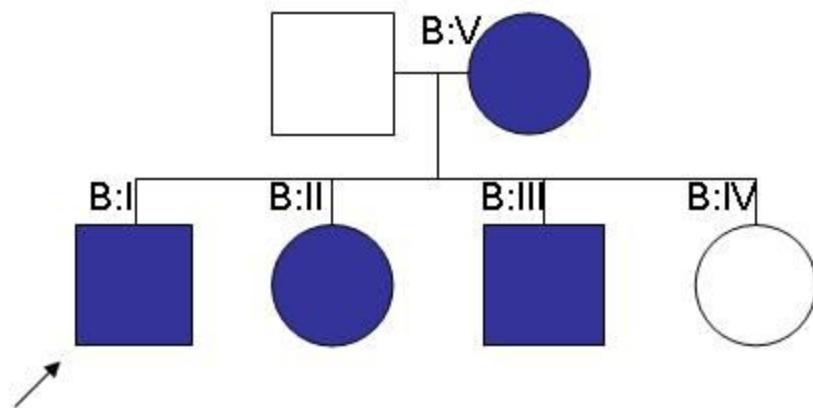
- Различают, по меньшей мере, 4 группы рецепторов, которые несколько отличаются по опосредуемым эффектам, локализации, а так же аффинитету к различным веществам: альфа-1, альфа-2, бета-1 и бета-2 адренорецепторы.



Family A



Family B



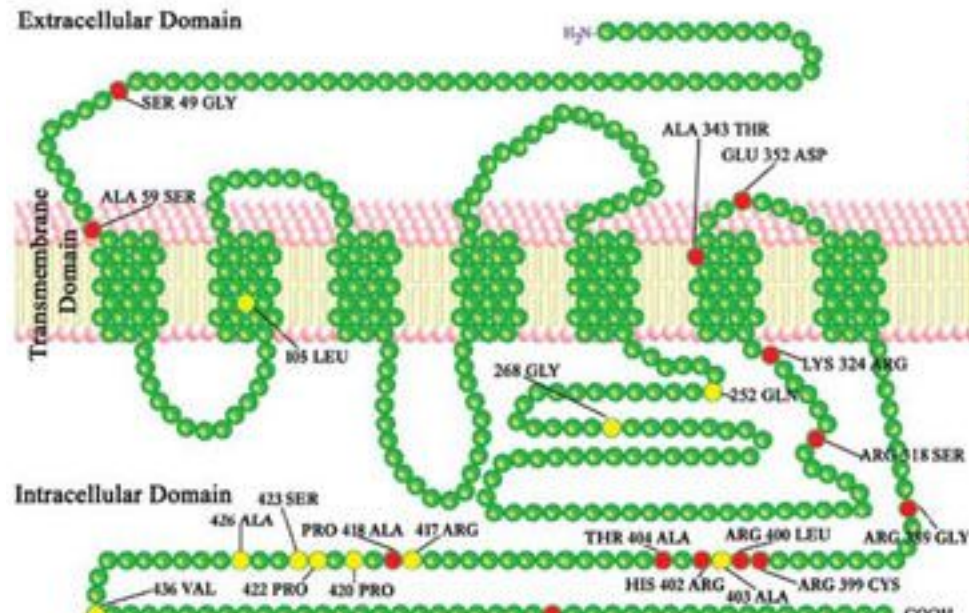
ADRB2 (бета-2 адренорецептор) Полиморфизм Arg16Gly, 47G>A

- В геноме человека ген бета-2 адренорецептора (ADRB2) локализован на участке q31.32 хромосомы 5.
- Бета-2 рецепторы являются внесинаптическими, а также имеются на пресинаптической мембране постганглионарных нейронов симпатического отдела нервной системы.
- Бета-2 рецепторы преобладают на гладких мышцах бронхоиол и артериях скелетных мышц.

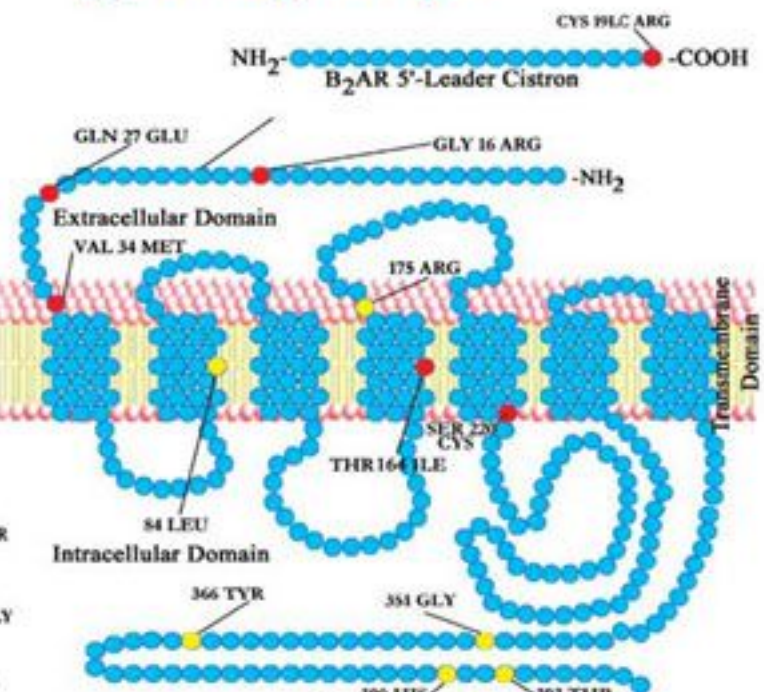
Medscape®

www.medscape.com

β_1 -Adrenergic Receptor



β_2 -Adrenergic Receptor

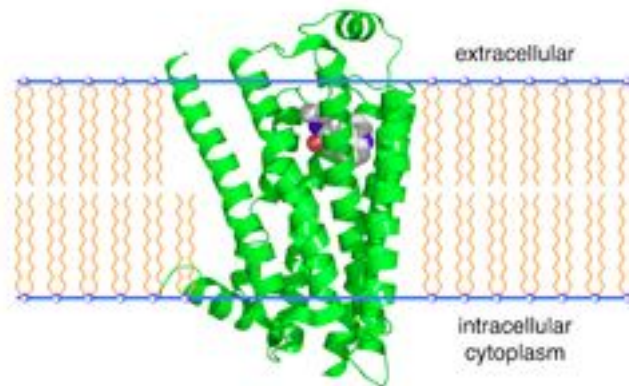


ADRB2 (бета-2 адренорецептор)

Полиморфизм Arg16Gly, 47G>A

При их возбуждении обеспечивается тормозной эффект:

- расширение сосудов (коронарных, скелетных мышц),
- расслабление гладких мышц, дыхательных путей,
- гликогенолиз и выход глюкозы в кровь,
- в скелетных мышцах распад гликогена также усиливается, что сопровождается активацией катаболизма.

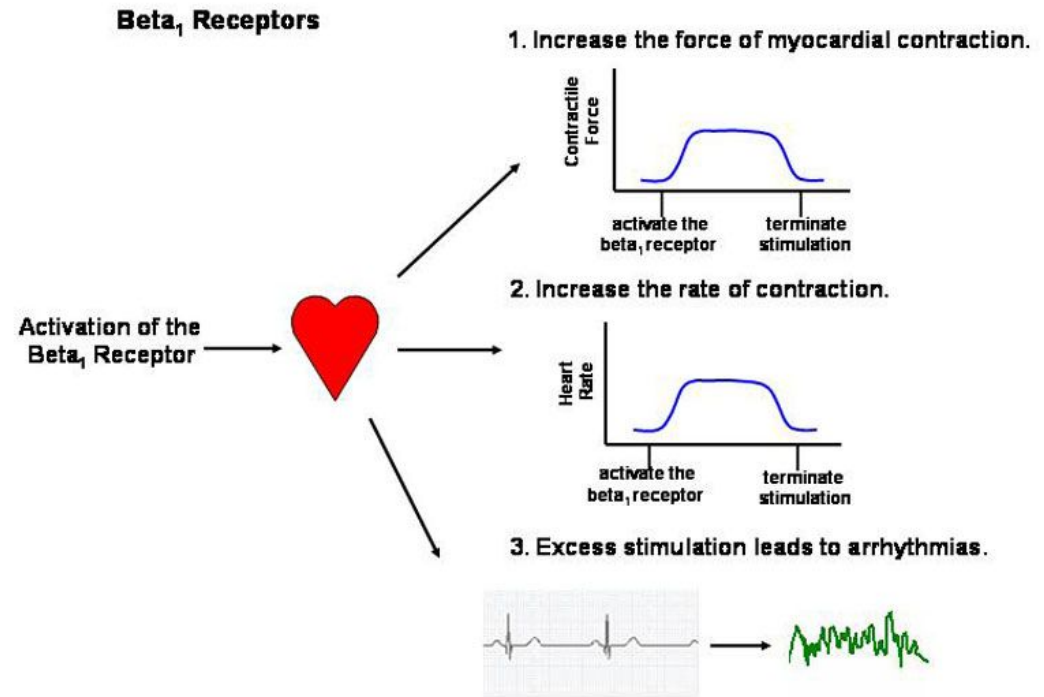


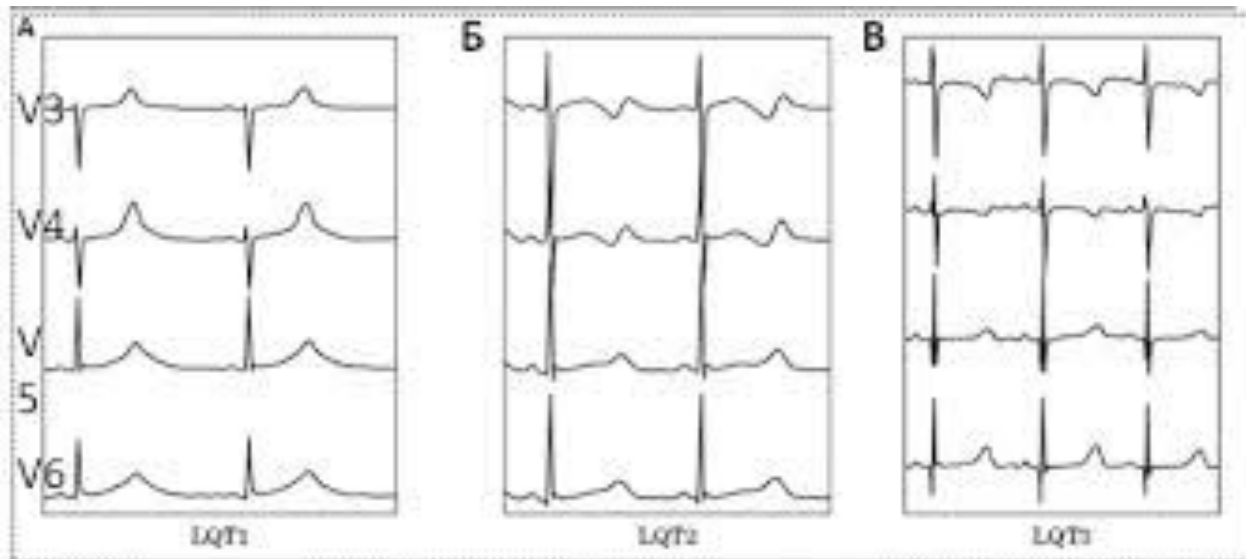
ADRB2 (бета-2 адренорецептор)

Полиморфизм Arg16Gly, 47G>A

•Показания к анализу:

- ночная астма,
- ожирение,
- метаболический синдром,
- вазоспастическая стенокардия,
- артериальная гипертензия.





Гены, ответственные за синдром удлиненного интервала QT.

Из всех случаев врожденного

LQTS:

LQT1 - 42%,

LQT2 - 45%,

LQT3 - 8%,

LQT5 - 3%,

LQT6 - 2%.

	Локализация	Ген	Белковый продукт
LQT1	11p15.5	KCNQ1	a-субединица калиевого канала
LQT2	7q35-36	KCNH2	a-субединица калиевого канала
LQT3	3p21-24	SCN5A	Натриевый канал
LQT4	4q25-27	AnkK	Анкирин В
LQT5	21q22.1-22	KCNE1	b-субединица калиевого канала
LQT6	21q22.1-22	KCNE2	b-субединица калиевого канала
LQT7	17q23.1-q24.2	KCNJ2	a-субединица калиевого канала

На современном этапе развития медицинской науки перспективным направлением может быть разработка генно-инженерных технологий для коррекции выявленных мутаций при различных формах кардиомиопатий.