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 полимофизмов, 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.

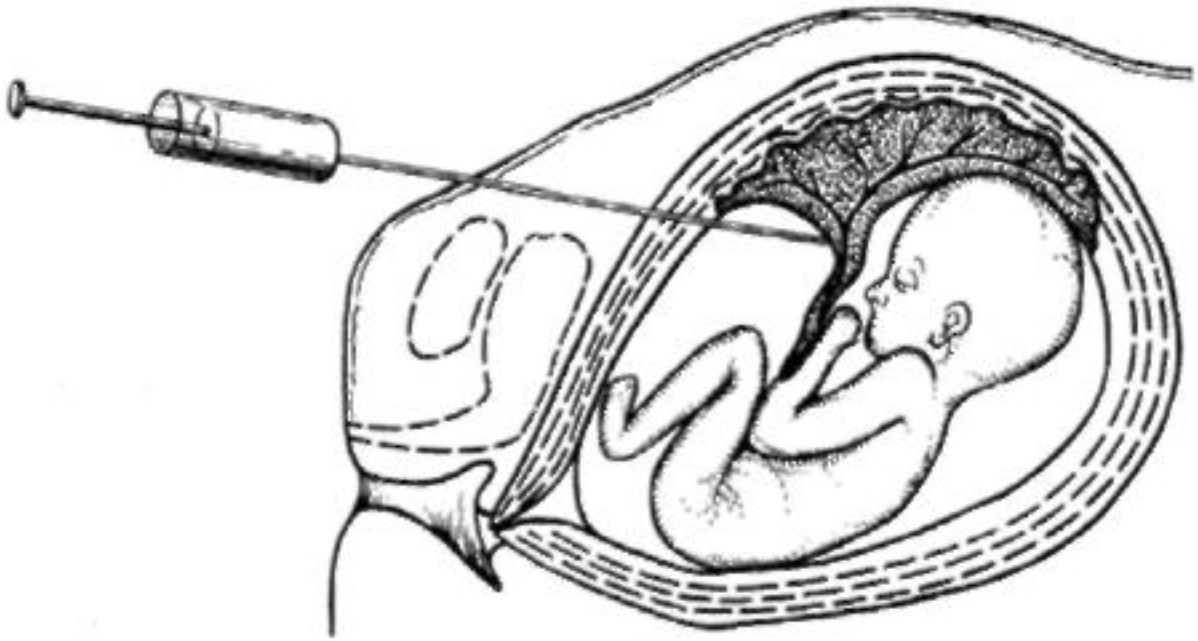
- По сравнению с применяемыми функциональными методами диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, данный метод позволяет более точно спрогнозировать вероятность возникновения заболевания еще в раннем возрасте.

- 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 Priory 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 удлиненного 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 (ACE).
Полиморфизм Alu Ins/Del.

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

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 ACE.

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

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

Ген ангиотензин I-превращающего фермента (ACE).

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 A>C

Показания к анализу:

- **г**ипертония,
- 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:

- **г**ипертония,
- 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:

- **и**нфаркт 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.

ApoE (аполипопротеин Е)
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.

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

Показания к анализу:

- **и**нфаркт 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 (C) в позиции 677 заменен тимидином (T), 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:

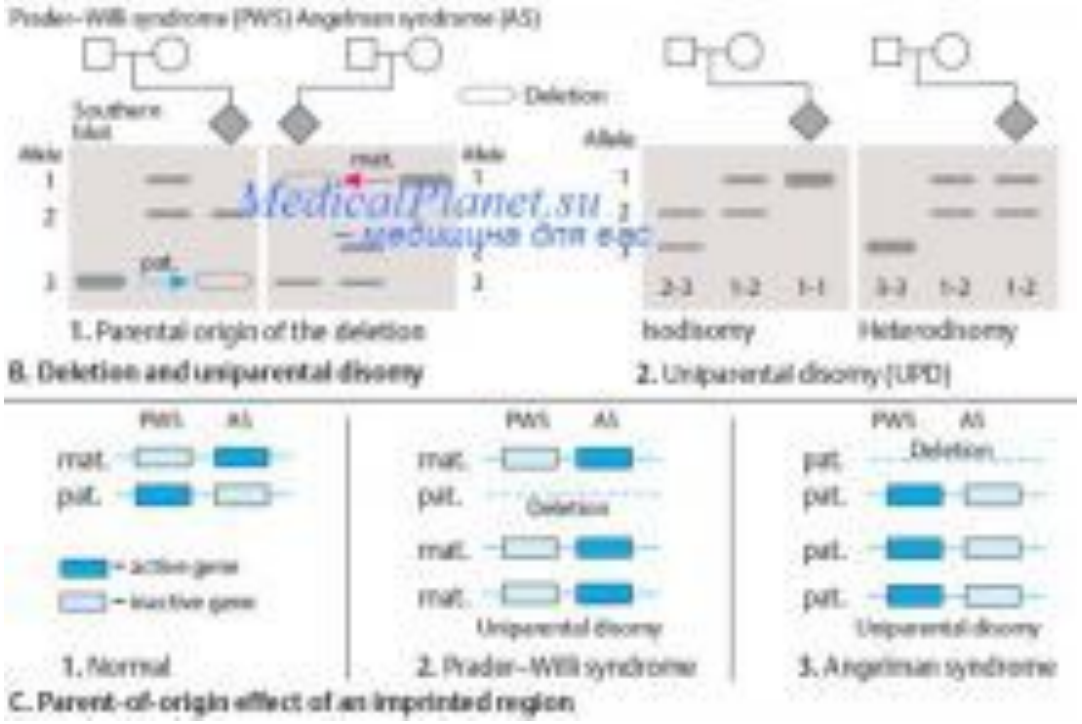
» ИБС,

» инфаркт миокарда,

» атеросклероз,

» атеротромбоз.

Ген MTHFR


Prader–Willi syndrome (PWS) Angelman syndrome (AS)
Deletion
Allele
mat.
pat.
MedicalPlanet.su
медицина для всех
1. Parental origin of the deletion
B. Deletion and uniparental disomy
Isodisomy
Heterodisomy
2. Uniparental disomy (UPD)
PWS
AS
mat.
pat.
Deletion
Uniparental disomy
1. Normal
2. Prader–Willi syndrome
3. Angelman syndrome
C. Parent-of-origin effect of an imprinted region

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 Е-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 кардиоваскулярных заболеваний.

Показания к анализу. Кардиоваскулярные 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.

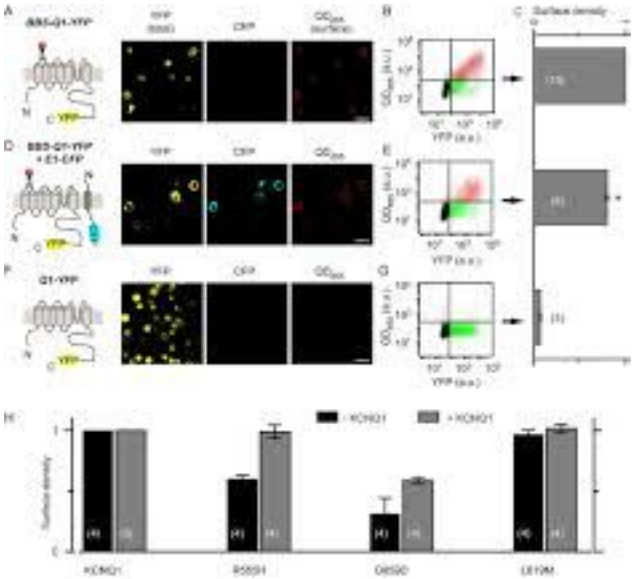
- Хемокиновый рецептор CCR2 известен как корецептор для проникновения вируса иммунодефицита в клетку.

- 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)

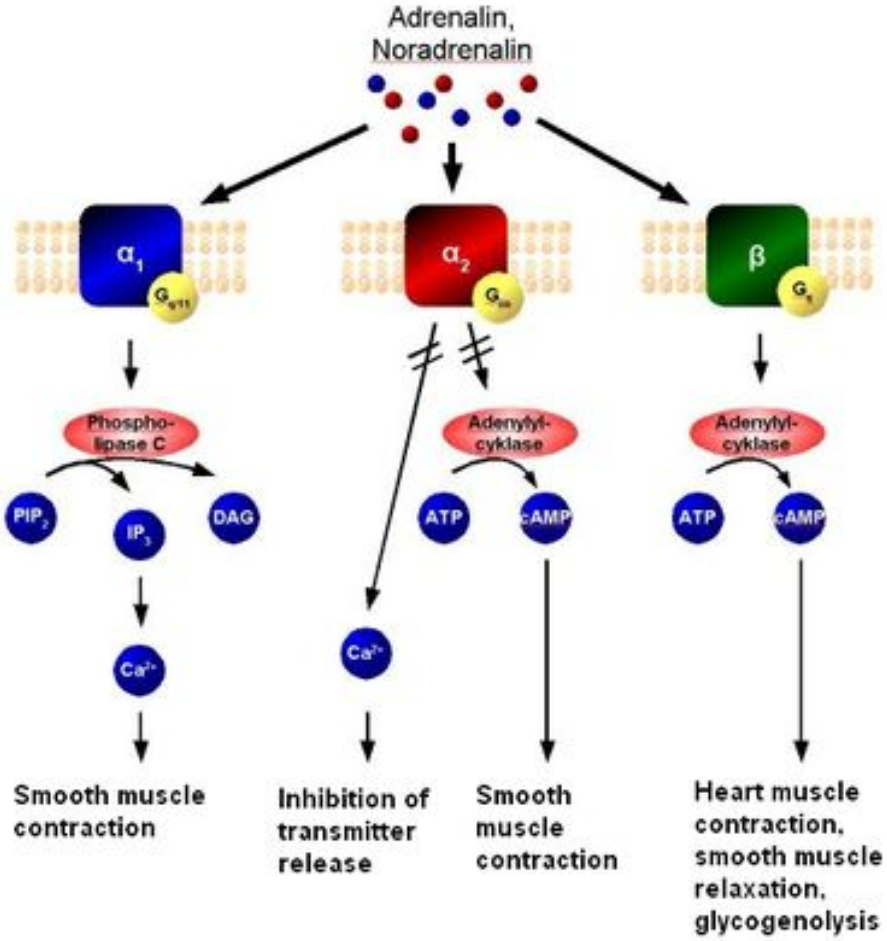
Полиморфизм Arg16Gly, 47G>A



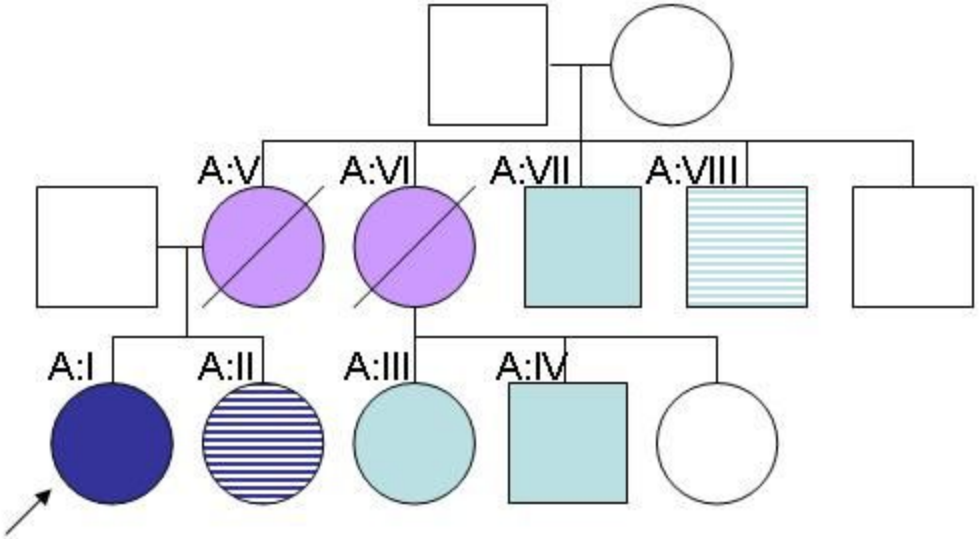
- Адренорецепторы – класс рецепторов, сопряженных с G-белками и активируемых катехоламинами.

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

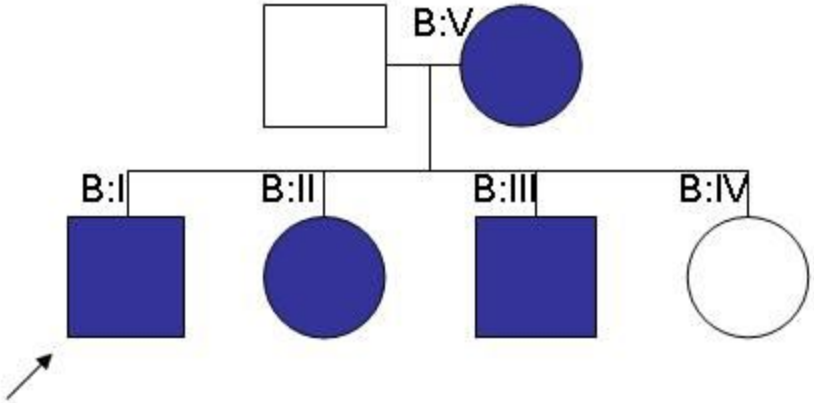
- Различают, по меньшей мере, 4 группы рецепторов, которые несколько отличаются по опосредуемым эффектам, локализации, а так же аффинитету к различным веществам: альфа-1, альфа-2, бета-1 и бета-2 адренорецепторы.



Family A



Family B



Key

R231H heterozygote AF phenotype

R231H heterozygote No AF phenotype

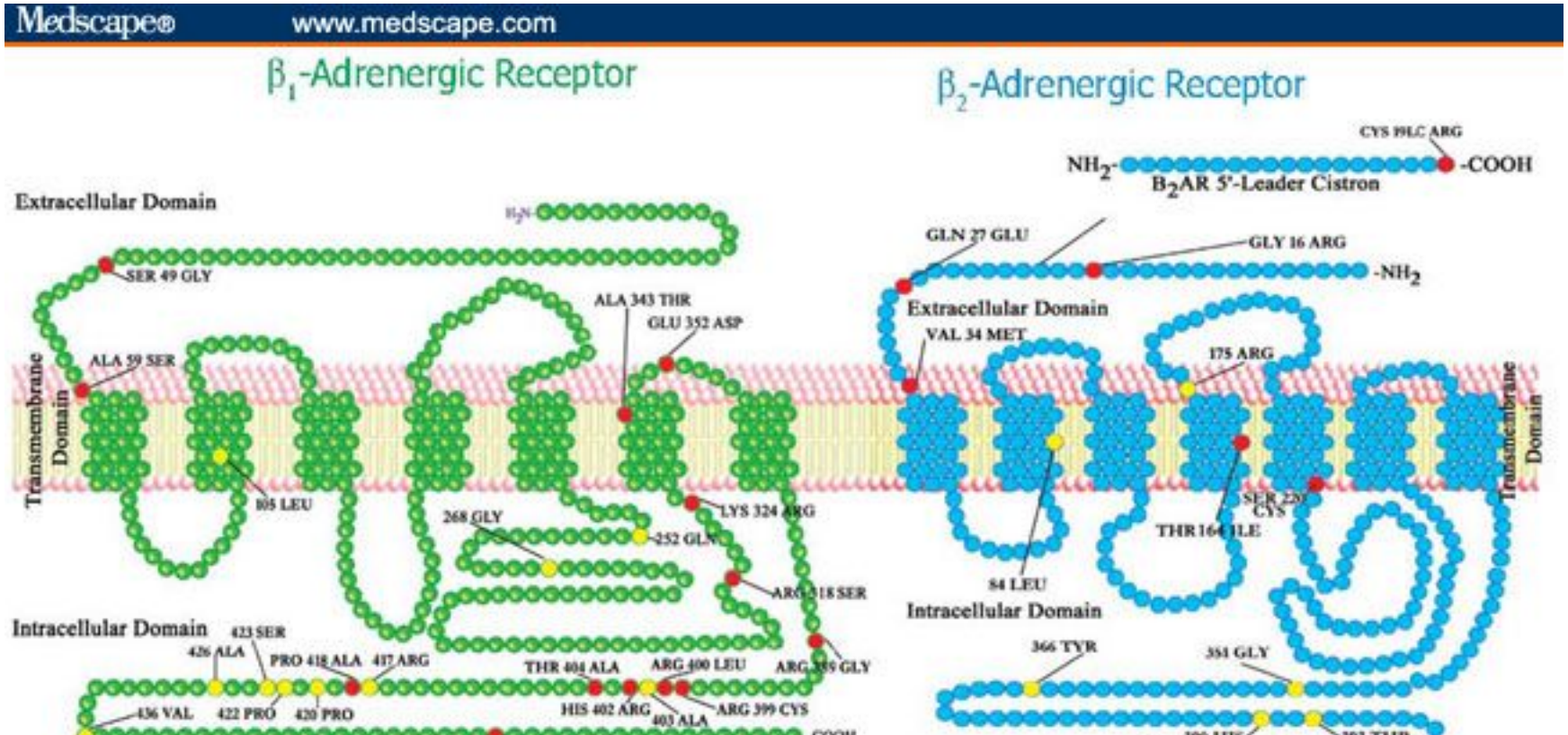
Presumed R231H heterozygote AF and SCD

Unknown genotype AF phenotype

Unknown genotype No AF phenotype

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

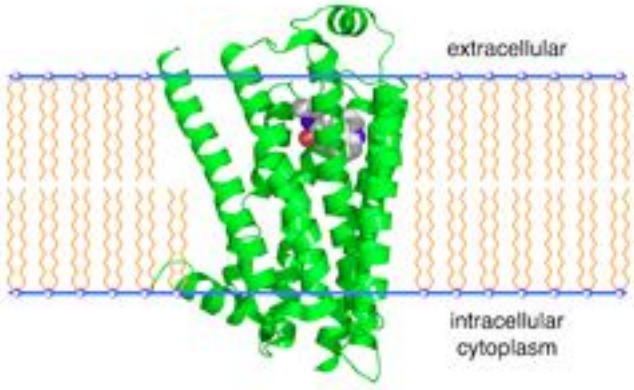
- В геноме человека ген бета-2 адренорецептора (ADRB2) локализован на участке q31.32 хромосомы 5.
- Бета-2 рецепторы являются внесинаптическими, а также имеются на пресинаптической мембране постганглионарных нейронов симпатического отдела нервной системы.
- Бета-2 рецепторы преобладают на гладких мышцах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



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

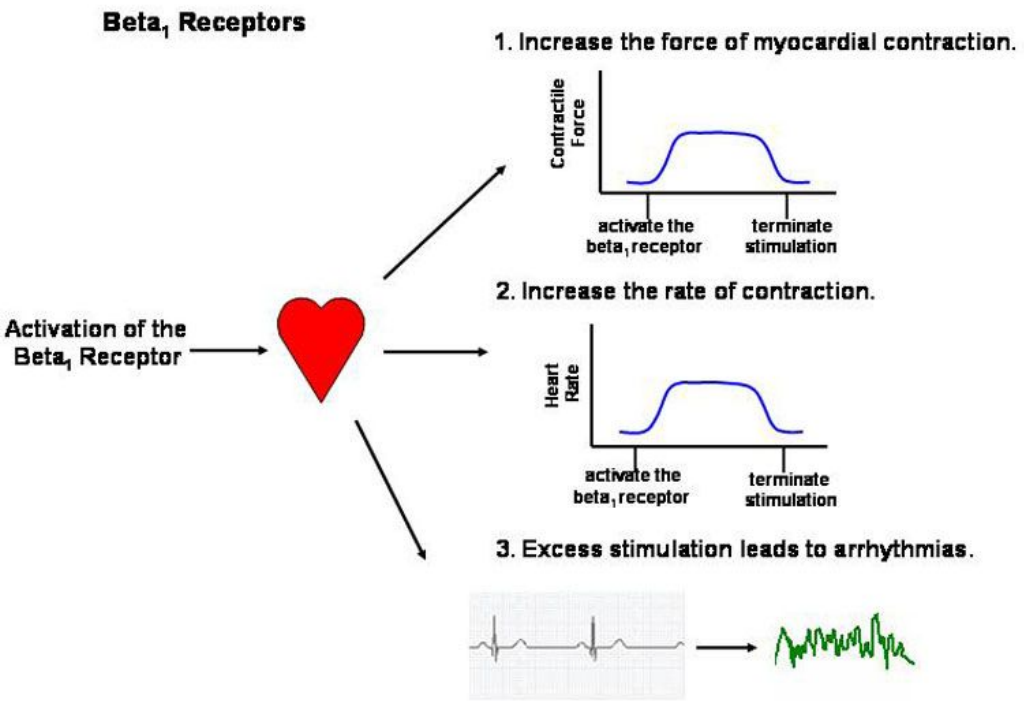
При их возбуждении обеспечивается тормозной эффект:

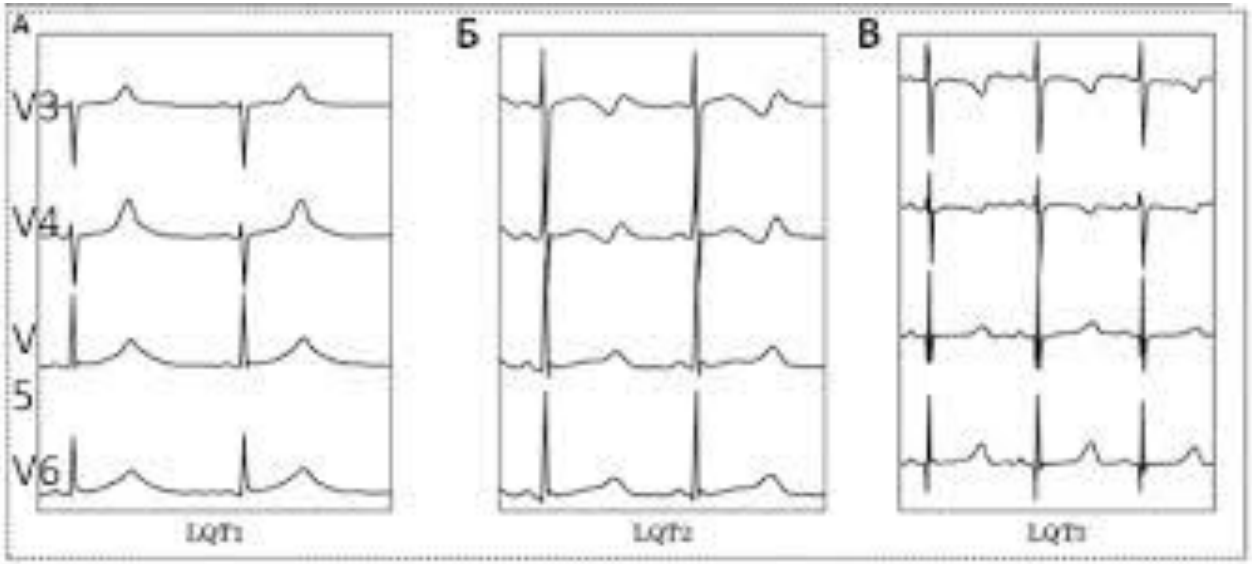
- расширение сосудов (коронарных, скелетных мышц),
- расслабление гладких мышц, дыхательных путей,
- гликогенолиз и выход глюкозы в кровь,
- в скелетных мышцах распад гликогена также усиливается, что сопровождается активацией катаболизма.



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

- **Показания к анализу:**
- ночная астма,
- ожирение,
- метаболический синдром,
- вазоспастическая стенокардия,
- артериальная гипертензия.




А
Б
В
V3
V4
V
5
V6
LQT1
LQT2
LQT3

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*	*AnkB*	*Анкирин B*
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.