



Анализ генетических факторов риска отдаленного неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний в популяции России

**Шахтшнейдер Е.В. Орлов П.С., Щербакова Л.В., Иванощук Д.Е.,
Малютина С.К., Максимов В.Н., Гафаров В.В., Воевода М.И.**

**Научно-исследовательский институт терапии и
профилактической медицины – филиал ФИЦ ИЦиГ СО РАН
Новосибирск
2019**

ИНФОРМАЦИЯ О ПОТЕНЦИАЛЬНОМ КОНФЛИКТЕ ИНТЕРЕСОВ

Финансирование: Грант РФФИ №17-06-01045

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в докладе «Анализ генетических факторов риска отдаленного неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний в популяции России»

ПРЕДСКАЗАНИЕ РИСКА ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ОСНОВЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ

Yamada et al. NEJM (2002)

- **Случай-контроль (5061 ИМ и 2242 контроль)**
- **Проанализирован 71 ген и 112 ОНП**
- **Несколько ассоциаций обнаружено с
небольшим эффектом**

ПЕРВЫЙ ПРИМЕР ОЦЕНКИ ИНФОРМАТИВНОСТИ ГЕНЕТИЧЕСКОГО РИСКОМЕТРА (2007)

На примере когорты ARIC

- 13 лет наблюдения**
 - 1452 конечных точек (новых случаев ИБС)**
 - 116 ОНП маркеров**
-
- Статистически значимый добавочный предсказательный эффект по сравнению только с традиционными факторами риска**
 - Подтверждена целесообразность введения генетического рискометра**

American Journal of Epidemiology (April 18, 2007)

ПОПУЛЯЦИОННАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ РИСКОМЕТРОВ

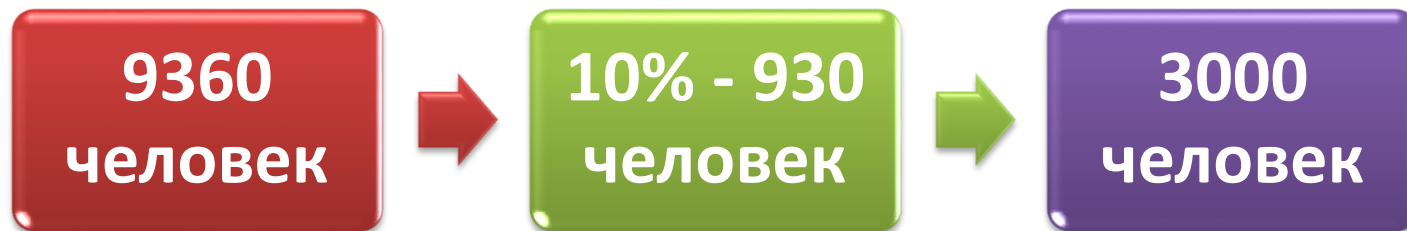
- Высокая распространенность инфаркта миокарда в популяции России**
- Специфические климатические условия**
- Специфические социальных условия**

Цель исследования – анализ генетических факторов риска развития отдаленного неблагоприятного прогноза сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции

С учетом популяционной специфичности применения рискометров, для России требуется разработка генетического рискометра отдаленного неблагоприятного прогноза ССЗ выполненная на российской популяционной выборке

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- **Международный проект «Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе» HAPIEE**
- **Основная выборка – 9360 человек, возраст 45-69 лет, средний возраст $53,8 \pm 7$, мужчин 50%**
- **Основная выборка обследована по стандартным протоколам, выполнен забор крови для молекулярно-генетических исследований, выделена ДНК**



МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сбор данных о конечных точках в когорте за 7 лет:

- при проведении повторного скрининга той же выборки в 2006-2008 г.
- на основе анализа базы данных Новосибирского городского регистра инфаркта миокарда и Новосибирского городского регистра инсульта

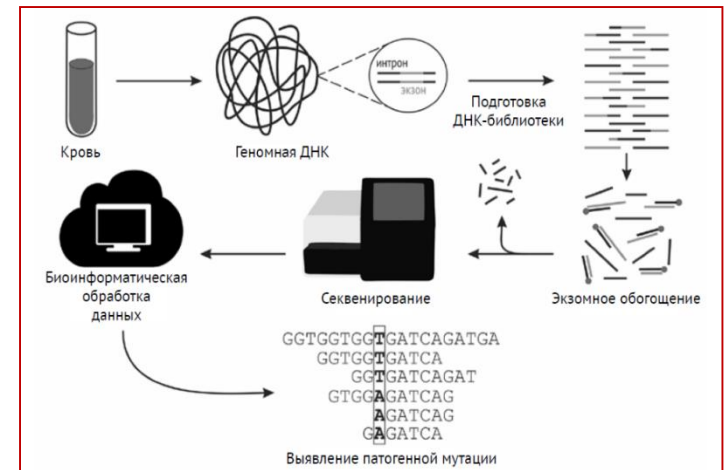
| | Первое событие с подтвержденным случаем инфаркта миокарда | Первое событие с подтвержденным случаем ОКС | Первое событие с подтвержденным случаем инсульта головного мозга |
|------------------------------|---|---|--|
| Конечная первичная точка (n) | 281 | 343 | 279 |

Экспертное подтверждение конечной точки было осуществлено путем проверки медицинской документации каждой когорты рабочей группой

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Молекулярно-генетический анализ выполнен с использованием методов:

- таргетное высокотехнологическое секвенирование (NimbleGen SeqCap Target Enrichment; GS Junior, Roche)
- прямое автоматическое секвенирования по Сэнгеру
- РТ-ПЦР (БиоЛабМикс, Россия)
- ПЦР-пДРФ



Статистический анализ – ПО SPSS

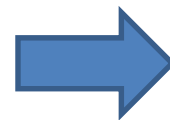
Для оценки данных использовались методы таблиц дожития и Каплана-Мейера

ВЫБОР ОНП ДЛЯ АНАЛИЗА

Определен генетический риск развития инфаркта миокарда, инсульта, смерти от сосудистых причин в проспективном исследовании HAPIEE (пилотные данные для 10% выборки - 930 человек)



ARIC - 7814 участников
WGHS - 21222 участника
MDCS - 22389 участников
BioImage - 4260 участников



55685

ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ ИМ ДЛЯ 12 ОНП

| Хромосомная позиция | ГЕН | RefSNP | АЛЛЕЛЬ РИСКА | РИСК |
|---------------------|---------|------------|--------------|------|
| 6q25.3 | LPA | rs3798220 | C | 1,51 |
| 6q25.3 | LPA | rs10455872 | C | 1,45 |
| 9p21 | - | rs1333049 | G | 1,43 |
| 9p21.3 | CDKN2A | rs4977574 | G | 1,29 |
| 21q22.11 | KCNE2 | rs9982601 | A | 1,13 |
| 11q23.3 | APOA5 | rs964184 | G | 1,13 |
| 10q24.32 | CYP17A1 | rs12413409 | C | 1,12 |
| 1p13.3 | SORT1 | rs599839 | A | 1,11 |
| 1p32.2 | PPAP2B | rs17114036 | T | 1,11 |
| 6p24.1 | PHACTR1 | rs12526453 | A | 1,1 |
| 19p13.2 | LDLR | rs1122608 | C | 1,1 |

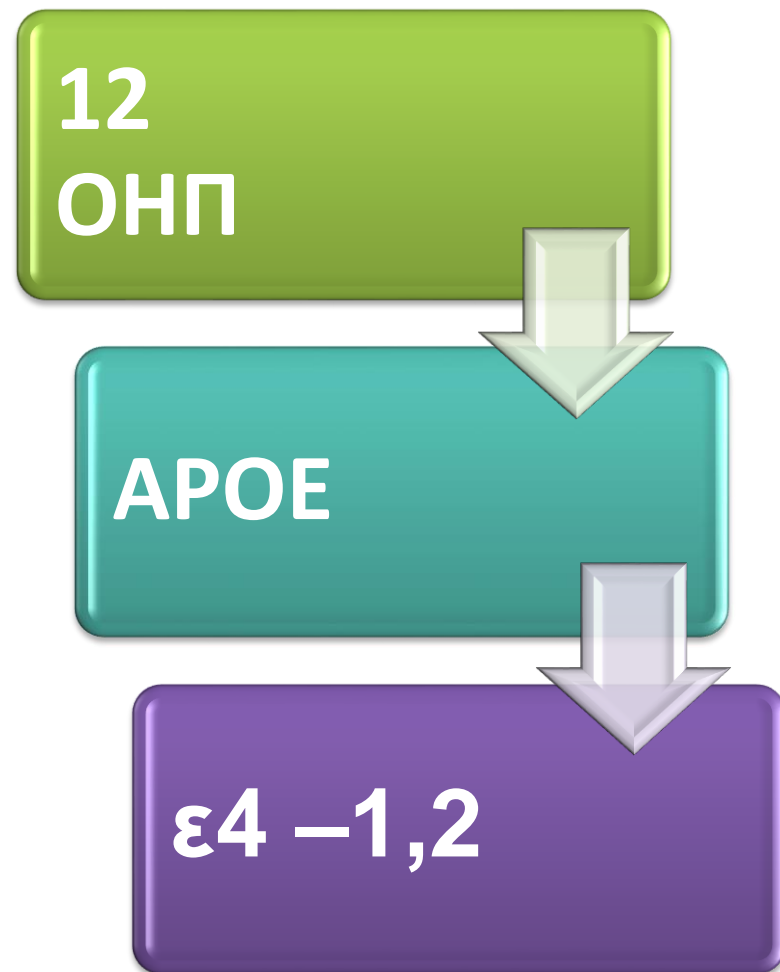
Относительный риск новых коронарных событий у участников с высоким генетическим риском был на **91%** больше, чем у людей с низким генетическим риском (OR - 1,91; ДИ – 95%, 1,75-2,09)

НЕЗАВИСИМОЕ ВЛИЯНИЕ

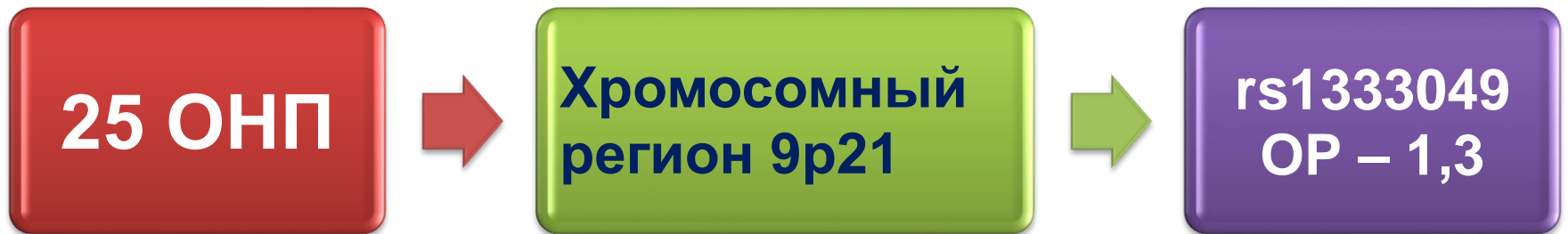


ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

| refSNP | Ген |
|------------------------|----------------|
| rs670 rs5069 | <i>APOA1</i> |
| rs5742904 rs1042023 | <i>APOB</i> |
| rs5128 | <i>APOC3</i> |
| rs429358 rs7412 | <i>APOE</i> |
| rs2230806 rs2066718 | <i>ABCA1</i> |
| rs708272 | <i>CETP</i> |
| rs320 | <i>LPL</i> |
| rs5888 | <i>SCARB1</i> |
| rs2228314 | <i>SPERBF2</i> |



ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ СМЕРТИ ОТ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ПРИЧИН



ПАНЕЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ (NGS)

- LPA rs3798220, rs10455872
- 9P21 rs1333049
- CDKN2A rs4977574
- KCNE2 rs9982601
- APOA5 rs964184
- CYP17A1 rs12413409
- SORT1 rs599839
- PPAP2B rs17114036
- PHACTR1 rs12526453
- LDLR rs1122608
- APOE rs429358, rs7412

ПАНЕЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ
МАРКЕРОВ РТ-ПЦР



| Ген | Вариант | Аллель риска |
|----------------|--------------------|-----------------|
| Chr9: 22125504 | rs1333049 | C |
| APOE | rs429358 rs7412 | C C |
| CETP | rs708272 | C |
| LPA | rs3798220 | C |
| F5 | rs6025 | A |
| APOC3 | rs5128 | G |
| SREBP2 | rs2228314 | C |

ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗУЧЕННЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ

| | Объект | Функция |
|--|---|---|
| APOCIII SstI | ХМ, ЛОНП, ЛВП | Активация липопротеидлипазы |
| APOE e2, e3, e4 | ХМ, ЛОНП, ЛВП-Е | Поглощение холестерина, ХМ, ЛОНП, перераспределение липидов в тканях |
| CETP TaqI B | Белок, переносящий эфиры холестерина | Перенос эфиров холестерина из ЛВП и других ЛП с последующим захватом холестерина гепатоцитами |
| LPL HindIII | Липопротеинлипаза | Участвует в катаболизме богатых триглицеридами липопротеинов ХМ и ЛОНП |
| LDLR 1-18 ЭКЗОН | Рецептор ЛНП | Доставка холестерина ЛНП в клетки организма путем рецептор-опосредованного эндоцитоза |
| SREBP2 1784G>C | Транскрипционный фактор | Ключевой регулятор экспрессии генов регуляции уровня внутриклеточного холестерина |

Для генов *APOE* и *SETP* получены пилотные данные о наличии статистически значимой ассоциации с риском развития отдаленного неблагоприятного прогноза ССЗ в российской популяции

Выявлена статистически значимая ассоциация для следующих фатальных событий:

- инсульт (I60-I64) с геном *SETP*, инфаркт миокарда (I21-I23) с геном *SETP* (рис. 1)
- общая смертность от сердечно-сосудистых событий (коды I00-I99) с геном *APOE* (рис. 2)

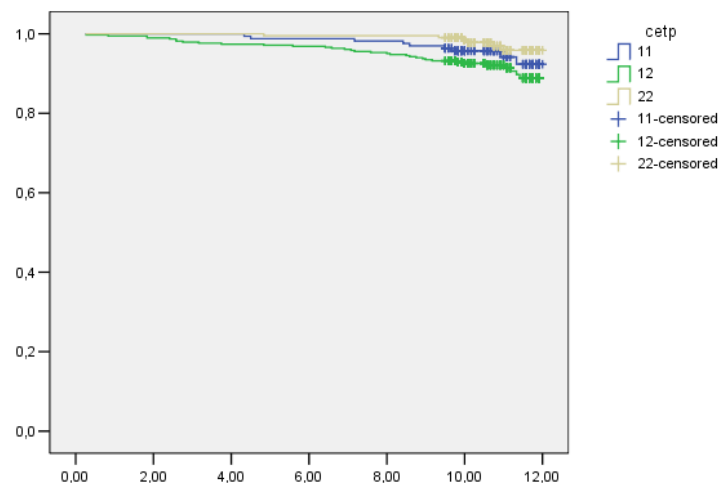


Рис. 1. Риск фатального ИМ для генотипов гена *SETP*

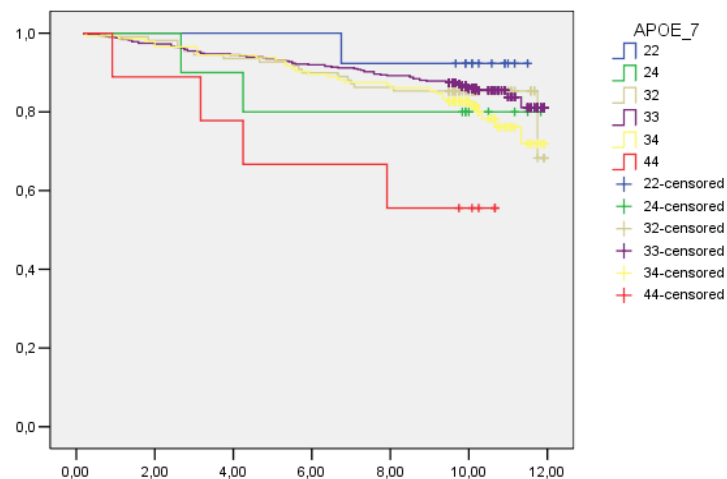
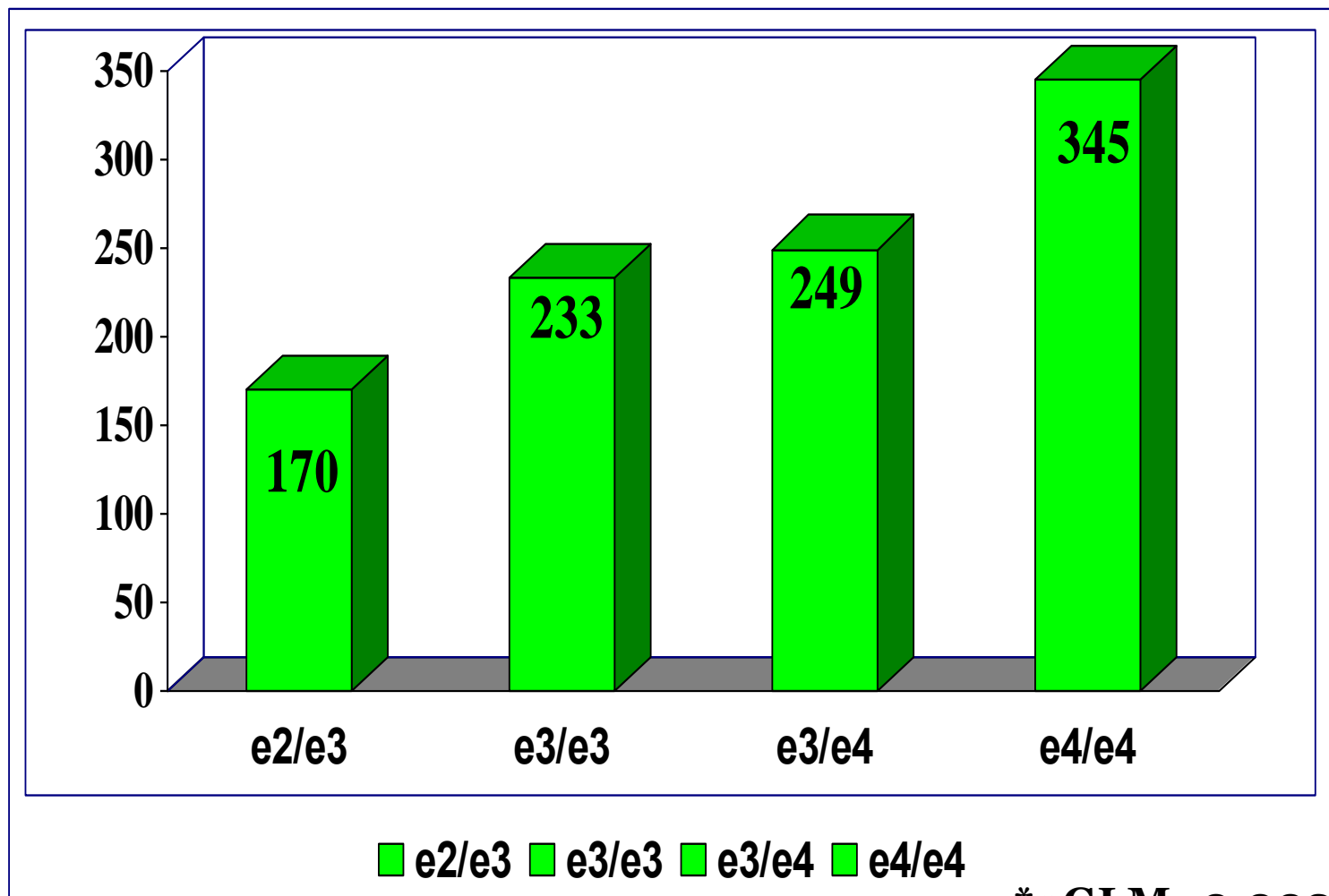


Рис. 2. Риск смертности от ССЗ для генотипов гена *APOE*

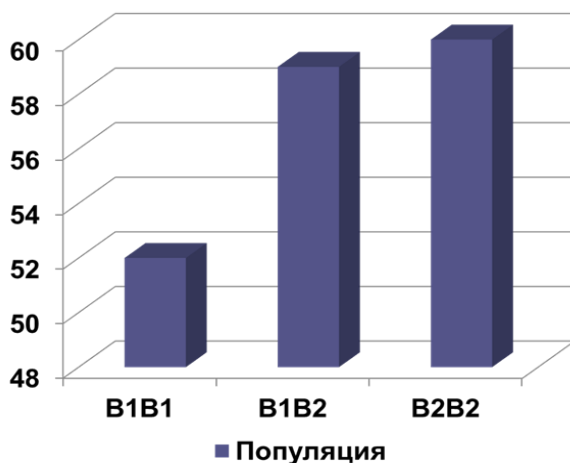
ОХС при различных генотипах полиморфизма гена *APOE* в популяции



*pGLM=0.002

Недостаточность БПЭХ (СЕТР)

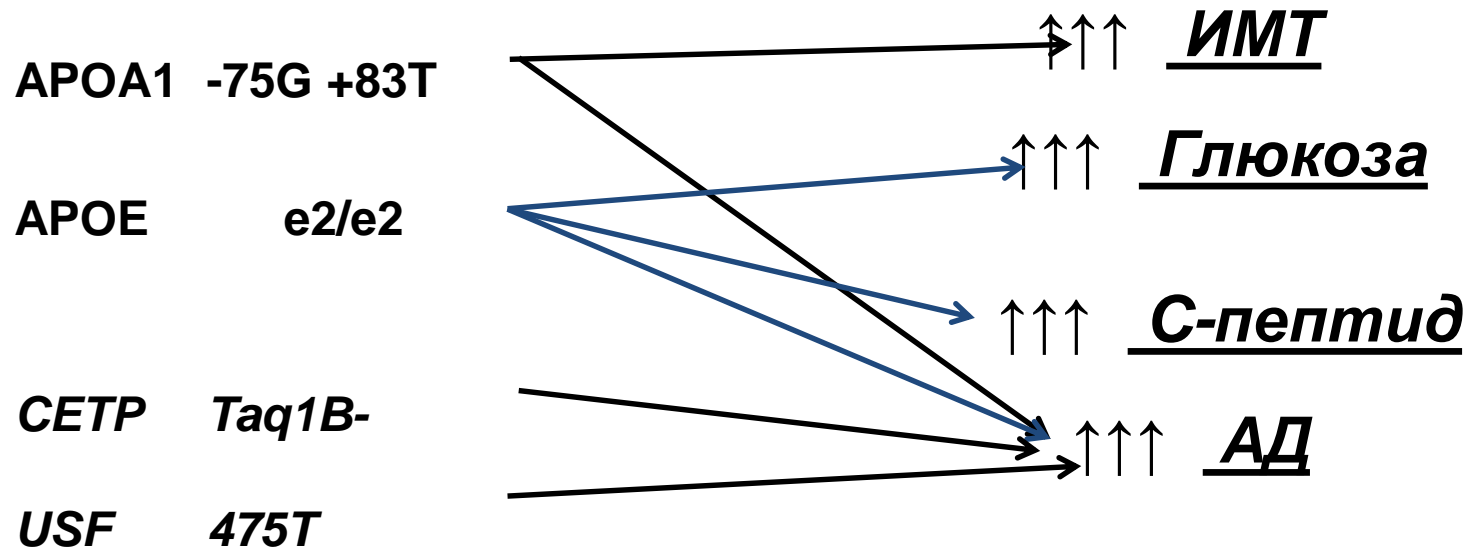
Изменение активности и концентрации данного белка приводит к нарушению процесса обратного транспорта холестерина и к трансформации проявлений атеросклероза



Для полиморфизма TaqI B гена СЕТР выявлена статистически значимая ассоциация с уровнем ХС-ЛВП у мужчин в европеоидной популяции Западной Сибири

- **Наблюдается статистически значимое снижение частоты аллеля В2 в группах мужчин с коронарным атеросклерозом**
- **Генотип В1В1 полиморфизма ТаqIВ гена СЕТР ассоциирован с низкими значениями ХС-ЛВП в группах мужчин с коронарным атеросклерозом и у мужчин в популяции**

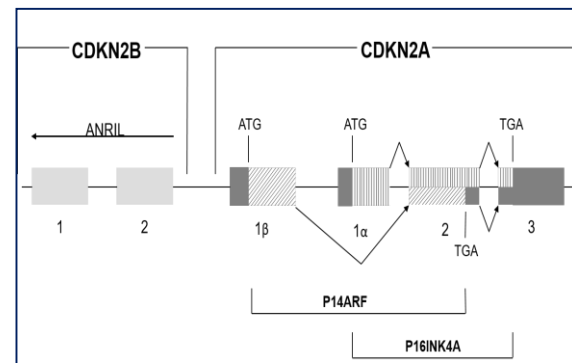
АССОЦИАЦИЯ ГЕНОВ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА С НЕ ЛИПИДНЫМИ ФАКТОРАМИ РИСКА ССЗ



p < 0.05

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ RS1333049 ХРОМОСОМНОГО РЕГИОНА 9p21.3 С ФАКТОРАМИ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Rs1333049 влияет на экспрессию гена большой не транскрибируемой РНК – **CDKN2BAS**, которая участвует в регуляции гена **CDKN2B**. Особый интерес к этому полиморфизму обусловлен тем, что в исследованиях на европеоидных и монголоидных популяциях, **rs1333049** ассоциирован с риском развития **ССЗ** и, в частности, ишемической болезни сердца.



Локус CDKN2B/CDKN2A/ANRIL на хромосоме 9p21

Частота аллелей и генотипов **rs1333049**: аллель **C** – 47%, частота генотипов **CC** – 22%, **CG** – 50%, **GG** – 28%.

Показана статистически значимая ассоциация **rs1333049** с наличием инфаркта миокарда в анамнезе (**p=0,003**) и наличием артериальной гипертензии в анамнезе (**p=0,002**).

| | | Популяция | | ИМ | | ОШ(ДИ) | P |
|----------|----|-----------|------|----|------|-----------------|--------|
| | | n | % | n | % | | |
| М | CC | 250 | 20.7 | 21 | 33.9 | 1.96(1.14-3.38) | 0.017* |
| | CG | 644 | 53.3 | 26 | 41.9 | 0.63(0.38-1.06) | 0.09 |
| | GG | 314 | 26 | 15 | 24.2 | 0.91(0.5-1.65) | 0.882 |
| Ж | CC | 302 | 21.6 | 18 | 32.1 | 1.72(0.97-3.06) | 0.07 |
| | CG | 687 | 49 | 25 | 44.6 | 0.84(0.49-1.43) | 0.589 |
| | GG | 412 | 29.4 | 13 | 23.2 | 0.73(0.39-1.36) | 0.37 |
| П | CC | 554 | 21.2 | 39 | 33.1 | 1.83(1.23-2.72) | 0.004* |
| | CG | 1330 | 51 | 51 | 43.2 | 0.73(0.51-1.06) | 0.11 |
| | GG | 726 | 27.8 | 28 | 23.7 | 0.81(0.52-1.24) | 0.4 |

АССОЦИАЦИЯ RS708272 ГЕНА СЕТР С ПАРАМЕТРАМИ ЛИПИДНОГО ПРОФИЛЯ И РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА В ЕВРОПЕОИДНОЙ ПОПУЛЯЦИИ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

| пол | генотип | ОХС, мг/дл | ХС-ЛВП, мг/дл | ХС-ЛНП, мг/дл | ТГ, мг/дл | ИА | Глюкоза натощак, ммоль/л | ИМТ, кг/м ² | САД, мм.рт.ст. | ДАД, мм.рт.ст. | ЧСС, уд/мин |
|----------|---------|-------------------|---------------|---------------|-------------------|-----------|--------------------------|------------------------|----------------|----------------|-------------|
| Мужчины | AA | 238.5±3 | 59.6±0.8 | 115.3±2.5 | 140.5±4.7 | 2.72±0.07 | 5.85±0.14 | 26.4±0.2 | 144±1.3 | 90.2±0.8 | 71.8±0.7 |
| | AG | 236.3±2.1 | 58.2±0.6 | 116.8±1.7 | 135.2±2.8 | 2.78±0.05 | 5.57±0.07 | 26.5±0.2 | 143.5±0.9 | 90.5±0.5 | 71.6±0.5 |
| | GG | 232.1±2.4 | 56.2±0.7 | 114.9±2.1 | 134.5±3.7 | 2.86±0.07 | 5.79±0.11 | 26.4±0.2 | 141.8±1.1 | 89.1±0.6 | 71.2±0.6 |
| p | 0.317 | 0.006* | 0.578 | 0.631 | 0.226 | 0.06 | 0.948 | 0.428 | 0.265 | 0.734 | |
| Женщины | AA | 251.5±3.3 | 65.3±1.7 | 123.7±3.1 | 137.7±4.6 | 2.62±0.07 | 5.69±0.12 | 29.6±0.3 | 144.6±1.4 | 90.3±0.7 | 71.2±0.6 |
| | AG | 254.9±2.3 | 59.9±0.5 | 128.7±1.9 | 146.3±3.1 | 2.94±0.05 | 5.75±0.09 | 29.8±0.9 | 143±0.9 | 89.5±0.5 | 71.9±0.4 |
| | GG | 252.3±2.7 | 59.1±0.6 | 128.3±2.3 | 141.5±3.6 | 2.99±0.07 | 5.59±0.09 | 29.6±0.3 | 144.1±1.1 | 90±0.6 | 71.8±0.5 |
| p | 0.426 | <0.001* | 0.314 | 0.152 | <0.001* | 0.452 | 0.838 | 0.354 | 0.461 | 0.532 | |
| Оба пола | AA | 245±2.2 | 62.5±1 | 119.5±2 | 139.1±3.3 | 2.67±0.05 | 5.77±0.09 | 28±0.2 | 144.3±1 | 90.3±0.5 | 71.5±0.4 |
| | AG | 246.2±1.6 | 59.1±0.4 | 123.2±1.3 | 141.1±2.1 | 2.87±0.04 | 5.67±0.06 | 28.3±0.1 | 143.2±0.6 | 90±0.3 | 71.7±0.3 |
| | GG | 242.4±1.8 | 57.7±0.5 | 121.7±1.6 | 138±2.6 | 2.93±0.05 | 5.68±0.07 | 28±0.2 | 143±0.8 | 89.6±0.4 | 71.5±0.4 |
| p | 0.426 | <0.001* | 0.314 | 0.152 | <0.001* | 0.452 | 0.838 | 0.354 | 0.461 | 0.532 | |

Различия между генотипами в средних уровнях ХС-ЛВП были статистически значимы, как в общей группе ($p < 0.001$), так и у мужчин ($p = 0.006$) и женщин ($p < 0.001$). Наиболее низкие значения уровня ХС-ЛВП характерны для носителей аллеля G. Во всех группах максимальное среднее значение индекса атерогенности наблюдалось у лиц с генотипом GG и являлось статистически значимым у женщин и в общей группе ($p < 0.001$ и $p < 0.001$, соответственно)

АССОЦИАЦИЯ RS708272 С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ПОПУЛЯЦИИ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

| Пол | Генотипы | Популяция | | ИМ | | ОШ(ДИ) | P |
|----------|----------|-----------|------|----|------|------------------------|---------------|
| | | n | % | n | % | | |
| Мужчины | AA | 323 | 22.5 | 11 | 15.7 | 0.641(0.333 -1.235) | 0.238 |
| | AG | 680 | 47.4 | 27 | 38.6 | 0.696(0.426 -1.139) | 0.177 |
| | GG | 431 | 30.1 | 32 | 45.7 | 1.960(1.208 -3.178) | 0.008* |
| Женщины | AA | 323 | 20.7 | 13 | 19.4 | 0.923(0.497 -1.711) | 0.878 |
| | AG | 781 | 50 | 34 | 50.7 | 1.029(0.631 -1.678) | 1.000 |
| | GG | 457 | 29.3 | 20 | 29.9 | 1.028(0.602 -1.754) | 0.892 |
| Оба пола | AA | 646 | 21.6 | 24 | 17.5 | 0.770(0.491 -1.206) | 0.287 |
| | AG | 1461 | 48.9 | 61 | 44.5 | 0.838(0.594 -1.183) | 0.337 |
| | GG | 880 | 29.5 | 52 | 38.0 | 1.465(1.028 -2.087) | 0.036* |

*- статистически значимый результат

АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ЗДОРОВОГО ОБРАЗА ЖИЗНИ (2012-2017 гг)

**ГЕНЕТИЧЕСКИЙ
РИСК**

- **ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ СПОСОБСТВУЕТ СНИЖЕНИЮ ОТНОСИТЕЛЬНОГО РИСКА ЧАСТОТЫ СОБЫТИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИМ РИСКОМ**

**ОБРАЗ
ЖИЗНИ**

- **У УЧАСТНИКОВ С ВЫСОКИМ ГЕНЕТИЧЕСКИМ РИСКОМ ОТНОСИТЕЛЬНЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ ИБС СНИЗИЛСЯ НА 47% ПРИ ЗДОРОВОМ ОБРАЗЕ ЖИЗНИ**

СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ РИСКОМЕТРОВ



Пациенты могут счесть
оценку риска,
полученную на основе
анализа ДНК,
предопределенностью,
перестать следить за
своим здоровьем и
лишиться возможности
улучшения исхода
заболевания

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- **Особенности ассоциации аллелей и генотипов могут быть использованы для оценки риска развития ССЗ и служить основой для разработки программ профилактики сердечно-сосудистых заболеваний**
- **Уровень индивидуального риска развития ССЗ обусловлен как генетическими факторами, так и факторами образа жизни**
- **Здоровый образ жизни может частично компенсировать повышенный генетический риск ССЗ**

Благодарю за внимание!

