

Идентификация генов, связанных с ИМ, инсультом и другими сложными болезнями в Исландии

1068 маркеров в геномах 2454 генотипированных родственников из 296 семей пробандов, перенесших инфаркт миокарда.

Определен связанный с ИМ участок хромосомы 13q12-13 (достоверно только у женщин, особенно с «ранним ИМ»).

Затем сравнение участка хромосомы 13 с ~40 генами случай (ИМ, n=779) - контроль (n=624). **С ИМ ассоциирован (p=0.005) НарА гена *ALOX5AP*, увеличивая его риск ~ в 2 раза**

Helgadottir A et al. “The gene encoding 5-lipoxygenase activating protein confers risk of myocardial infarction and stroke”. Nat Genet; 36: 233.

ALOX5AP кодирует протеин, активирующий 5-липоксигеназу (FLAP). Этот фермент способствует образованию лейкотриена B4 – одного из наиболее мощных хемокинов – медиаторов воспаления

Ингибитор FLAP - протеина, активирующего 5-липоксигеназу, и биомаркеры, связанные с риском инфаркта миокарда

Влияние ингибитора FLAP

на С-реактивный белок и миелопероксидазу
оценено в рандомизированном проспективном перекрестном
плацебо-контролируемом исследовании

на 191 носителе связанных

с повышенным риском ИМ вариантов генов FLAP

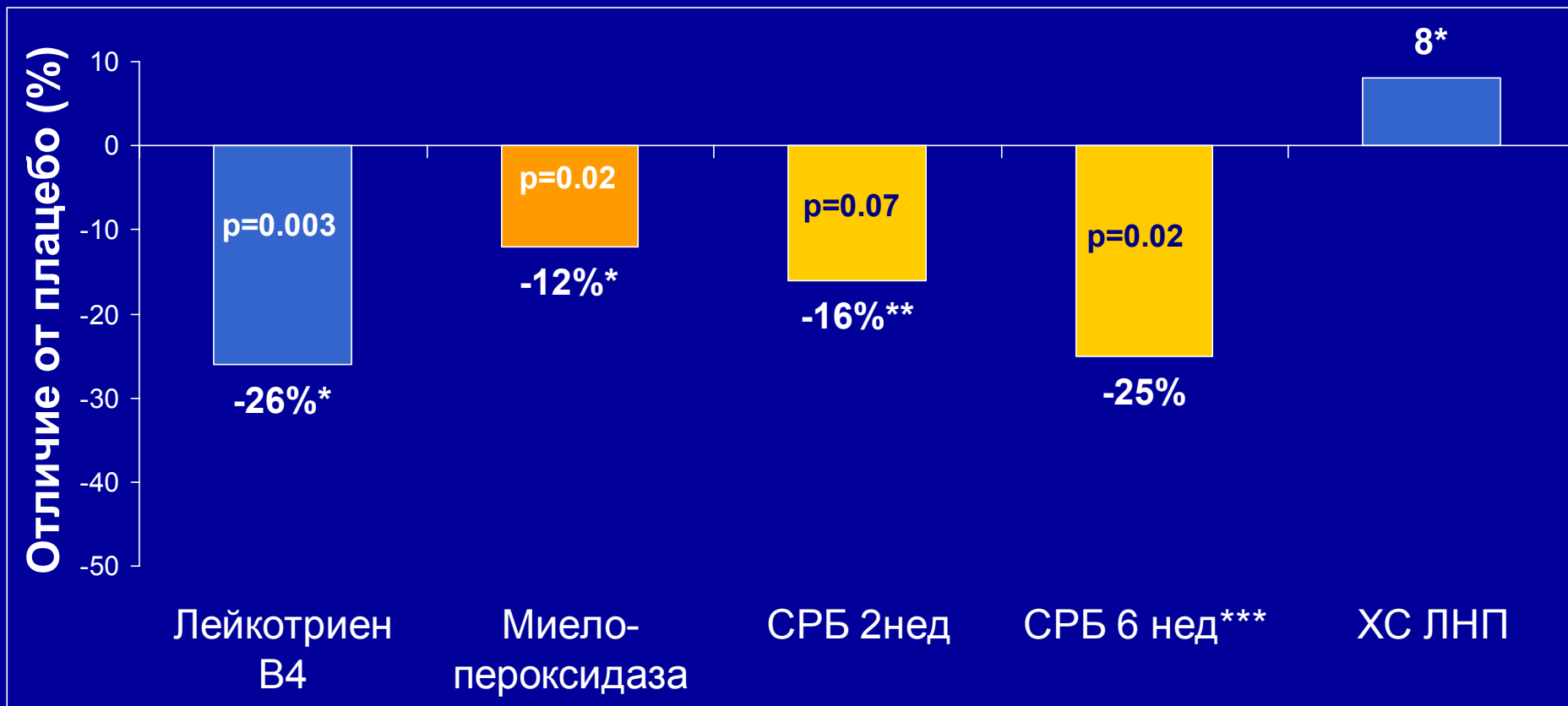
или гидролазы лейкотриена A4

Длительность лечения – 4 недели,

между периодами DG-031 (3 дозы) и плацебо

- 2 недели «отмывки».

Ингибитор протеина, активирующего 5-липоксигеназу, и биомаркеры, связанные с риском инфаркта миокарда



* - наибольшая доза; ** - две большие дозы; *** - в конце периода отмывки

Комментарий к публикации результатов Nakonarson и соавт.

«То, что ингибирование генетически кодируемого FLAP может уменьшить биомаркеры сердечно-сосудистого риска, иллюстрирует волнующие потенциальные возможности быстрого воплощения геномики
в новые методы диагностики и лечения».

O'Donnell C.J.

JAMA 2005; 293:2277

2003-2004 - Мутации MEF2A - причина КБС

Human Molecular Genetics, 2004, Vol. 13, No. 24 3181-3188
doi:10.1093/hmg/ddh329
Advance Access published on October 20, 2004

Transcription factor MEF2A mutations in patients with coronary artery disease

M.R. Krishna Bhagavatula^{1,2,3,†}, Chun Fan^{1,2,†}, Gong-Qing Shen^{1,2}, June Cassano², Edward F. Plow^{1,2}, Eric J. Topol^{1,2} and Qing Wang^{1,2,3,*}

¹Department of Molecular Cardiology, Lerner Research Institute, ²Center for Cardiovascular Genetics, Department of Cardiovascular Medicine, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH 44195, USA and ³Department of Biological, Geological and Environmental Sciences, Cleveland State University, Cleveland, OH 44115, USA

Для идентификации гена, специфичного для КБС и ИМ применен всегеномный (genome-wide) скрининг крупной семьи, несколько членов которой поражены КБС с чертами аутосомно-доминантного наследования.

Продемонстрирована генетическая связь (linkage) КБС и ИМ с полиморфизмом ДНК в хромосоме 15q26 в области D15S120, содержащей 93 гена. Ген MEF2A был выбран, так как он экспрессируется в сосудах эмбрионов мышей.

«Настоящее исследование и наше предшествующее сообщение, взятые вместе, установили, что мутации MEF2A **вызывают ... КБС/ИМ**». ... В будущем генетическое тестирование, включая поиск мутаций MEF2A, может оказаться полезным для выявления пациентов с особенно высоким риском КБС/ИМ. ...[затем] могут быть применены агрессивные фармакологические стратегии...»

Американская Ассоциация Сердца – АНА

Первая десятка достижений за 2004 год

«...»

Генетическое скринирование [предрасположенности к] заболеваниям сердца стало на шаг ближе к действительности.

... исследователи открыли 3 новые мутации MEF2A, того же гена, который они непосредственно связали с сердечными атаками [обострениями КБС] в 2003 году.

Эти результаты предполагают, что почти 2% людей с КБС, а это эквивалентно сотням тысяч американцев, - являются носителями мутации MEF2A.

В ближайшем будущем генетическое тестирование мутаций MEF2A сможет точно выявить пациентов с повышенным риском КБС, до того, как у них появятся симптомы. Это даст врачам время для применения агрессивного вмешательства в образ жизни и применения лекарств».

Невоспроизводимость данных о генетических ассоциациях

Lack of *MEF2A* mutations in coronary artery disease

Li Weng,¹ Nihan Kavaslar,² Anna Ustaszewska,¹ Heather Doelle,² Wendy Schackwitz,¹
Sybil Hébert,² Jonathan C. Cohen,³ Ruth McPherson,² and Len A. Pennacchio^{1,4}

¹US Department of Energy, Joint Genome Institute, Walnut Creek, California, USA. ²Division of Cardiology and
the Lipoprotein and Atherosclerosis Research Group, University of Ottawa Heart Institute, Ottawa, Ontario, Canada.

³Center for Human Nutrition and McDermott Center for Human Growth and Development, University of Texas Southwestern Medical Center,
Dallas, Texas, USA. ⁴Genomics Division, Lawrence Berkeley National Laboratory, Berkeley, California, USA.

JCI 2005; 115: 1016

Имеющиеся в настоящее время генетические данные
не продемонстрировали причинной роли этих мутаций
[вариантов в *MEF2A*] в возникновении КБС и/или ИМ у человека.

D. Altshuler & J.N. Hirschhorn

Department of Genetics, Harvard Medical School, Boston.

Department of Molecular Biology, Center for Human Genetic Research, and Diabetes Unit, Department of Medicine,
Massachusetts General Hospital, Boston.

Program in Medical and Population Genetics, Broad Institute of Harvard and Massachusetts Institute of Technology, Cambridge.

Divisions of Genetics and Endocrinology, Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA.

JCI 2005; 115: 831

«Частая неспособность воспроизвести первоначально многообещающие генетические ассоциации является источником ужаса (consternation) и замешательства ученых и редакторов журналов.

Недавние обзоры литературы показывают, что 75-95% генетических ассоциаций не были подтверждены в последующих исследованиях *.

Утверждается, что ложно-положительные сообщения о генетических ассоциациях отвлекают энергию и ресурсы от действительного направления поисков и разрушают доверие к медицинской науке.

Некоторые журналы с высокой репутацией сейчас отказываются публиковать генетические ассоциации комплексных расстройств [заболеваний] ...»

D.Herrington

Eliminating the Improbable. Sherlock Holmes and Standards of Evidence in the Genomic Age. Circulation 2005; 112: 2081-2084

Не воспроизведены и Исландские данные о связи с ИМ гена FLAP (ALOX5AP); не воспроизведены и казалось бы подтвержденные данные о связи с ИМ гена рецептора к эстрогенам альфа (Koch W et al., Circulation 2005; 1112: 2138)

Некоторые выводы из незаконченной «истории с MEF2A»

История с *MEF2A* напомнила,

что в генетических исследованиях критически важны воспроизведение (репликация) множественность [результатов];

что исследования связей (linkage) подразумевают область, а не отдельный ген;

что существуют ограничения в экстраполяции функционального эффекта *in vitro* на медицинские последствия *in vivo*;

что существуют существенные сложности

в определении типа наследования
и правильном определении фенотипа

D. Altshuler & J.N. Hirschhorn
JCI 2005; 115: 831

Сомнительное (dubious) генетическое тестирование

Генетическое тестирование может быть использовано для расширения рынка лекарств [и различных других вмешательств] на здоровых людей...

[В результате]

многие люди могут получить ненужное лекарство и страдать от соответствующих побочных эффектов тогда как действительные причины заболеваний сердца, рака, ожирения, диабета взрослых и других заболеваний, будут игнорироваться с серьезными последствиями для последующего здоровья.

“genetic testing could be used to expand the drug market to healthy people identified as at high genetic risk; many people could receive unnecessary medication and suffer the associated side effects, and the underlying causes of heart disease, cancer, obesity, adult-onset diabetes, and other diseases could be ignored, with serious implications for future health”