

**МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ  
«РЕАЛЬНЫЙ ПУТЬ ОТ НАУЧНЫХ РАЗРАБОТОК ДО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»**

**СИМПОЗИУМ**

**«СОСУДИСТЫЕ ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ – ОТ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ К ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ»**

**Прецизионное исследование  
геномно-метаболомных биомаркеров  
при ишемическом инсульте**

**А.А. Никонова**

**01 ноября 2018 года  
г. Москва**

**Гены-кандидаты – предикторы ишемического инсульта**  
(по данным литературы на 2012 г.)

	<b>Функциональные системы</b>	<b>Гены-кандидаты</b>	<b>Количество</b>
1	Ренин-ангиотензиновая система	Ангиотензинпревращающего фермента – ACE и ангиотензиногена	2
2	Липидный обмен	Аполипопротеина E – ApoE; липопротеинлипазы – LPL; пароксоназы	3
3	Обмен гомоцистеина	Метилентетрагидрофолат-редуктазы	1
4	Системы гемостаза	Факторов свертываемости V, VII, XIII; протромбина; фибриногена; рецепторов тромбоцитов; фибринолиза - tPA, PAI-1	9
5	Эндотелиальная система	Кодирующий эндотелиальную NO-синтазу	1
		<b>ВСЕГО</b>	<b>16</b>

УДК 577.21

ПОЛИМОРФИЗМ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ, КОДУЮЩИХ УРОВНИ ГИПЕРИНТЕГРАЦИИ ФА

© 2012 г. Б. В. Титов<sup>1,2</sup>, Р. М. Барсова<sup>1,2</sup>, М. Ю. Мартынов<sup>1</sup>, А. А. Никонова<sup>1</sup>, А. В. Фаворов<sup>3,4</sup>, Е. И.

Гусев<sup>1</sup>, О. О. Фаворова<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития

Российской Федерации, Москва, 117437

<sup>2</sup>Российский кардиологический научно(производственный комплекс Минздравсоцразвития

Российской Федерации, Москва, 121552 <sup>3</sup>Государственный научный центр “ГосНИИ генетика”,

Москва, 113545

<sup>4</sup>*Oncology Biostatistics and Bioinformatics, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, MD 21205, US*

Поступила в редакцию 13.05.2011 г.

Принята к печати 31.05.2011 г.

При совместном носительстве аллеля *IL6*\*–174G с генотипами *FGA*\*4266A/A, *FGB*\*–249C/C или с сочетаниями этих аллелей/генотипов “нейтрализующий” эффект усиливался. Иными словами, мы наблюдали ассоциацию с ишемическим инсультом сочетаний аллелей/генотипов *IL6*, *FGA* и *FGB*, в которых гену *IL6* принадлежит ведущая роль, а генам *FGA* и *FGB* – модулирующая. При анализе ассоциации аллелей/генотипов трех полиморфных участков с уровнем фибриногена в плазме крови значимых различий не выявлено.

(Собственные данные)

# Генетические полиморфизмы у больных ишемическим инсультом (собственные данные на 2017 год)

Липидный обмен	– 10
Артериальная гипертензия	– 7
Тромбозы	– 10
Гипергомоцистеинемия	– 4
Окислительный стресс	– 6
Эндотелиальная дисфункция	– 8
<b>ВСЕГО</b>	<b>– 45</b>

**Патологические генетические полиморфизмы у больных  
ишемическим инсультом  
(собственные данные 2017 г.)**

	<b>Легкий NIHSS = 5 (n = 5)</b>	<b>Тяжелый NIHSS = 19 (n = 5)</b>	<b>ДЭ (n = 5)</b>
<b>Липидный обмен</b>	<b>17</b>	<b>26</b>	<b>10</b>
<b>Артериальная гипертензия</b>	<b>24</b>	<b>24</b>	<b>22</b>
<b>Тромбозы</b>	<b>27</b>	<b>27</b>	<b>20</b>
<b>Гипергомоцистеинемия</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>10</b>
<b>Окислительный стресс</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>12</b>
<b>Эндотелиальная дисфункция</b>	<b>26</b>	<b>36</b>	<b>18</b>
<b>ВСЕГО</b>	<b>125</b>	<b>145</b>	<b>92</b>

**Основные патологические генетические полиморфизмы у  
больных ишемическим инсультом  
(собственные данные 2017 г.)**

<b>Наименование</b>	<b>Легкий NIHSS = 5 (n = 5)</b>	<b>Тяжелый NIHSS = 19 (n = 5)</b>	<b>ВСЕГО</b>
Аполипопротеин С	6	17	23
Коагуляционный фактор VII	10	9	19
Сортирующий нексин 19	9	10	19
Адренорецептор бэтта-2	7	7	14
Палладин	3	6	9
Среднее количество патологических полиморфизмов	25	29	
Контроль	18		

## **Заключение**

В нашем исследовании три патологических полиморфизма в АпоС3 наблюдались у 4 из 5 больных ишемическим инсультом тяжелого течения и ни у одного больного легкого течения и в группе контроля (**Результаты подробно доложены 26 октября 2017 г. на Российском международном конгрессе, посвященном Всемирному Дню инсульта**).

# Геномные исследования

от генов-кандидатов к широкогеномному  
поиску ассоциаций генетических  
вариантов человека с **фенотипом** (genome-  
wide association studies, или GWAS)



# GWAS

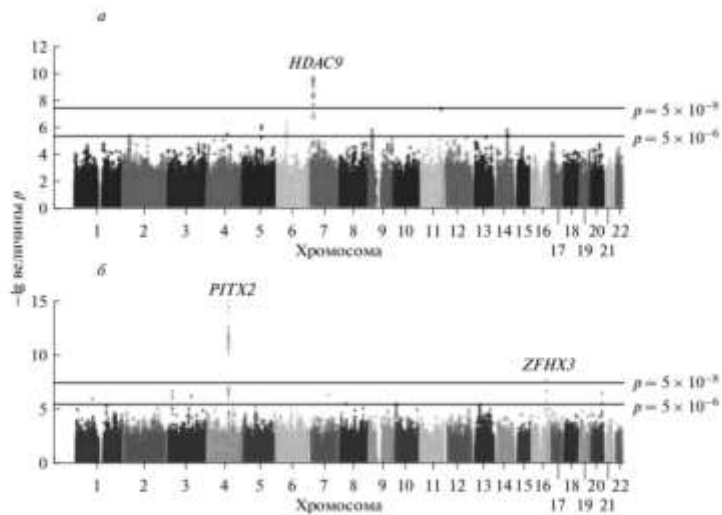
Широкогеномный (полногеномный) поиск ассоциаций (Genome-wide association study, GWAS) – исследование, при котором изучается связь широкогеномного набора генетических вариантов человека с **фенотипическими признаками** (В нашем исследовании ишемического инсульта)

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1512523/>

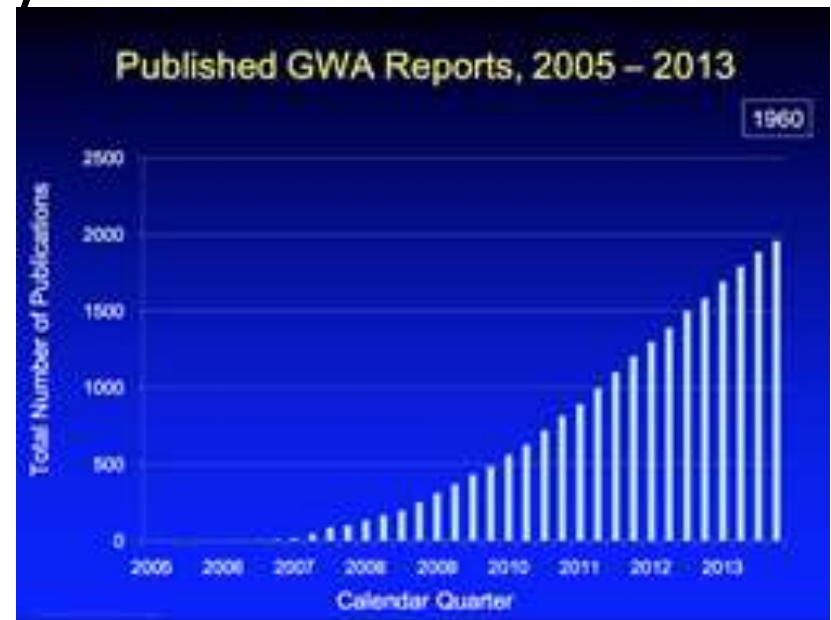
<https://www.gwascentral.org/>

# GWAS

Сейчас в GWAS Central 1 851 исследование  
(по данным литературы)



Результаты мета-анализа данных GWAS для подтипов ИИ: атеротромботического инсульта (а) и кардиоэмболического инсульта (б) (модифицировано из [200]). Манхэттенский график (Manhattan plot). По оси X показано расположение исследованных SNP на хромосомах, а по оси Y – уровень значимости различий в частотах их аллельных вариантов между сравниваемыми группами. Верхняя горизонтальная линия на графиках соответствует принятому при исследовании методом GWAS порогу значимости ( $p\text{-value} = 5 \times 10^{-8}$ ); нижняя линия – порогу предположительной значимости ( $p = 5 \times 10^{-6}$ ), используемому в некоторых исследованиях GWAS.



# GWAS – это генотипирование на микрочипах

Генотипирование на микрочипах высокой плотности позволяет изучить от нескольких десятков до 1 миллиона полиморфизмов

```
##fileformat=VCFv4.1
##source=Genotek
##reference=hg19
##FILTER=<ID=CHIP,Description="Chip data">
##FORMAT=<ID=GT,Number=1,Type=String,Description="Genotype">
#CHROM POS ID REF ALT QUAL FILTER INFO FORMAT ug0935
chr1 752721 rs3131972 A G . CHIP GT 0/1
chr1 798959 rs11240777 G A . CHIP GT 0/1
chr1 846888 rs4475691 C T . CHIP GT 0/0
chr1 861349 . C T . CHIP GT 0/0
chr1 861808 rs13302982 A G . CHIP GT 1/1
chr1 865545 . G A . CHIP GT 0/0
chr1 865584 . G A . CHIP GT 0/0
chr1 865625 . G A . CHIP GT 0/0
chr1 865628 . G A . CHIP GT 0/0
chr1 865662 . G A . CHIP GT 0/0
chr1 865665 . G A . CHIP GT 0/0
chr1 865694 . C T . CHIP GT 0/0
chr1 865780 . C T . CHIP GT 0/0
chr1 866429 . C T . CHIP GT 0/0
chr1 866438 . G A . CHIP GT 0/0
chr1 871159 . G A . CHIP GT 0/0
chr1 871213 . C G . CHIP GT 0/0
chr1 871228 . C T . CHIP GT 0/0
chr1 871276 . G A . CHIP GT 0/0
chr1 874456 . G A . CHIP GT 0/0
chr1 874581 . C T . CHIP GT 0/0
chr1 874673 . G A . CHIP GT 0/0
chr1 874714 . C T . CHIP GT 0/0
chr1 874762 . C T . CHIP GT 0/0
chr1 877556 . G A . CHIP GT 0/0
chr1 878258 . A G . CHIP GT 0/0
chr1 878423 . C T . CHIP GT 0/0
chr1 878697 . G A . CHIP GT 0/0
chr1 878744 . G C . CHIP GT 0/0
chr1 879297 . C T . CHIP GT 0/0
chr1 879364 . G A . CHIP GT 0/0
chr1 879381 . C T . CHIP GT 0/0
chr1 879439 . G A . CHIP GT 0/0
chr1 879481 . G C . CHIP GT 0/0
chr1 880168 . C T . CHIP GT 0/0
chr1 880167 . G A . CHIP GT 0/0
chr1 880466 . T C . CHIP GT 0/0
chr1 880502 . C T . CHIP GT 0/0
chr1 880922 . C T . CHIP GT 0/0
chr1 880942 . A G . CHIP GT 0/0
chr1 880943 . G A . CHIP GT 0/0
```



# GWAS'ы при ишемическом инсульте

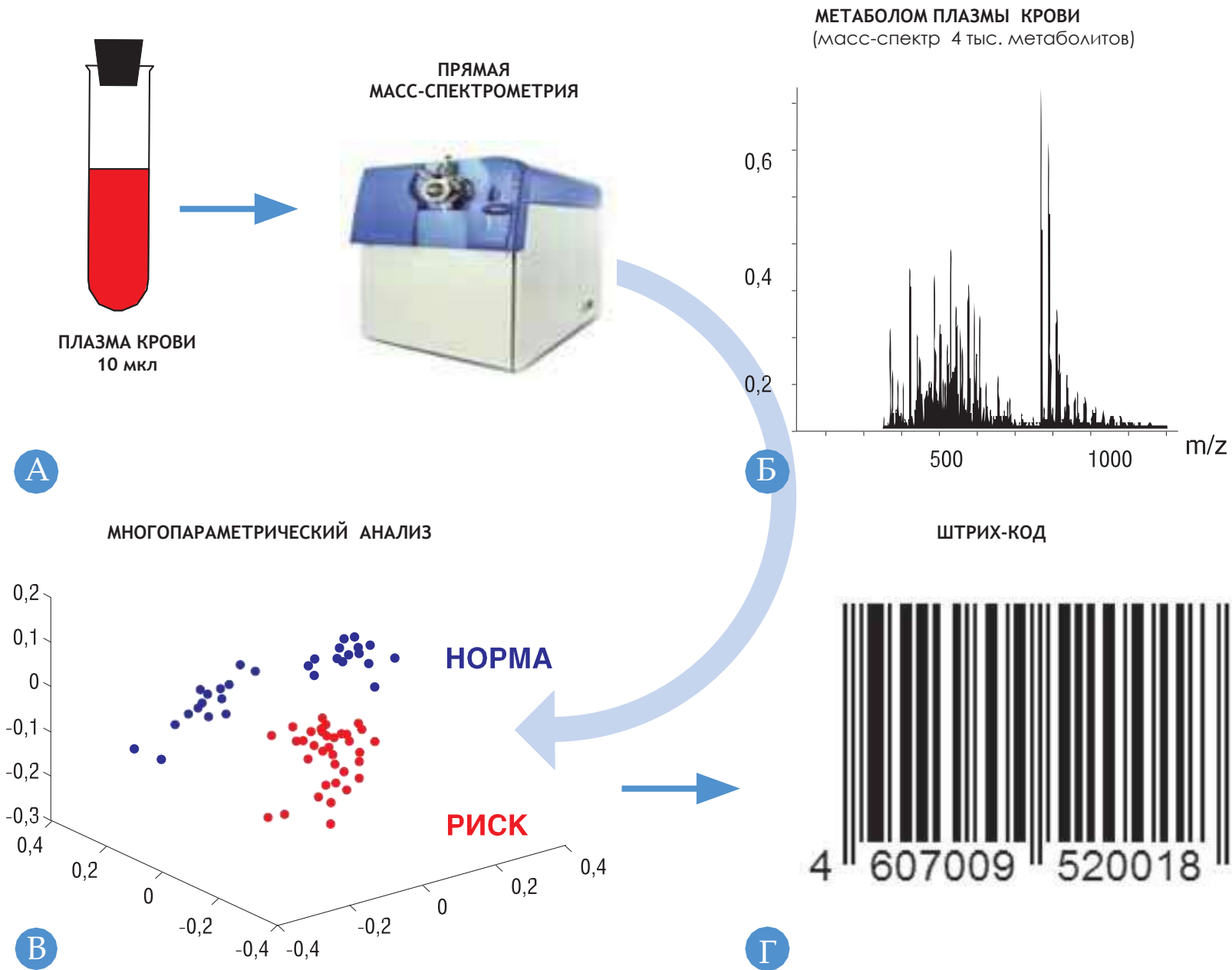
Исследование	Год	Кол-во полиморфизмов	Кол-во больных	Кол-во контролей
PMID: 17434096	2007	408 803	249	268
PMID: 19403135	2009	520 000	131	135
PMID: 21155030	2011	320 250	160	160
PMID: 22941190	2012	551 514	741	1 244
DOI:10.1038/s41598-017-14355-3	2017	642 832	342	1 731
ИБМХ	2020	Не менее 500 000	100	100
набрано	2018		20	10

# По итогам исследования будет вычислена:

Шкала генетического риска (genetic risk score, GRS) – число, полученное при сложении набора генетических локусов с разными весами, которое позволит оценить вероятность (не менее 0,9) проявления того или иного фенотипа (в нашей работе – ишемического инсульта)

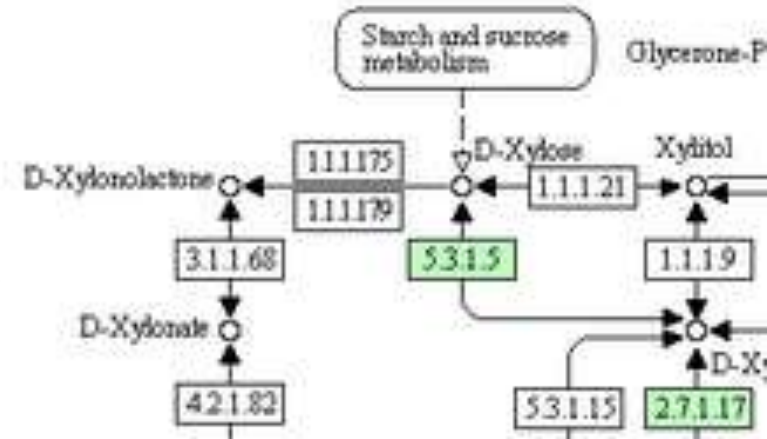
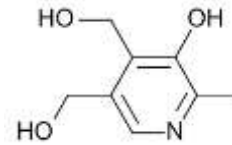
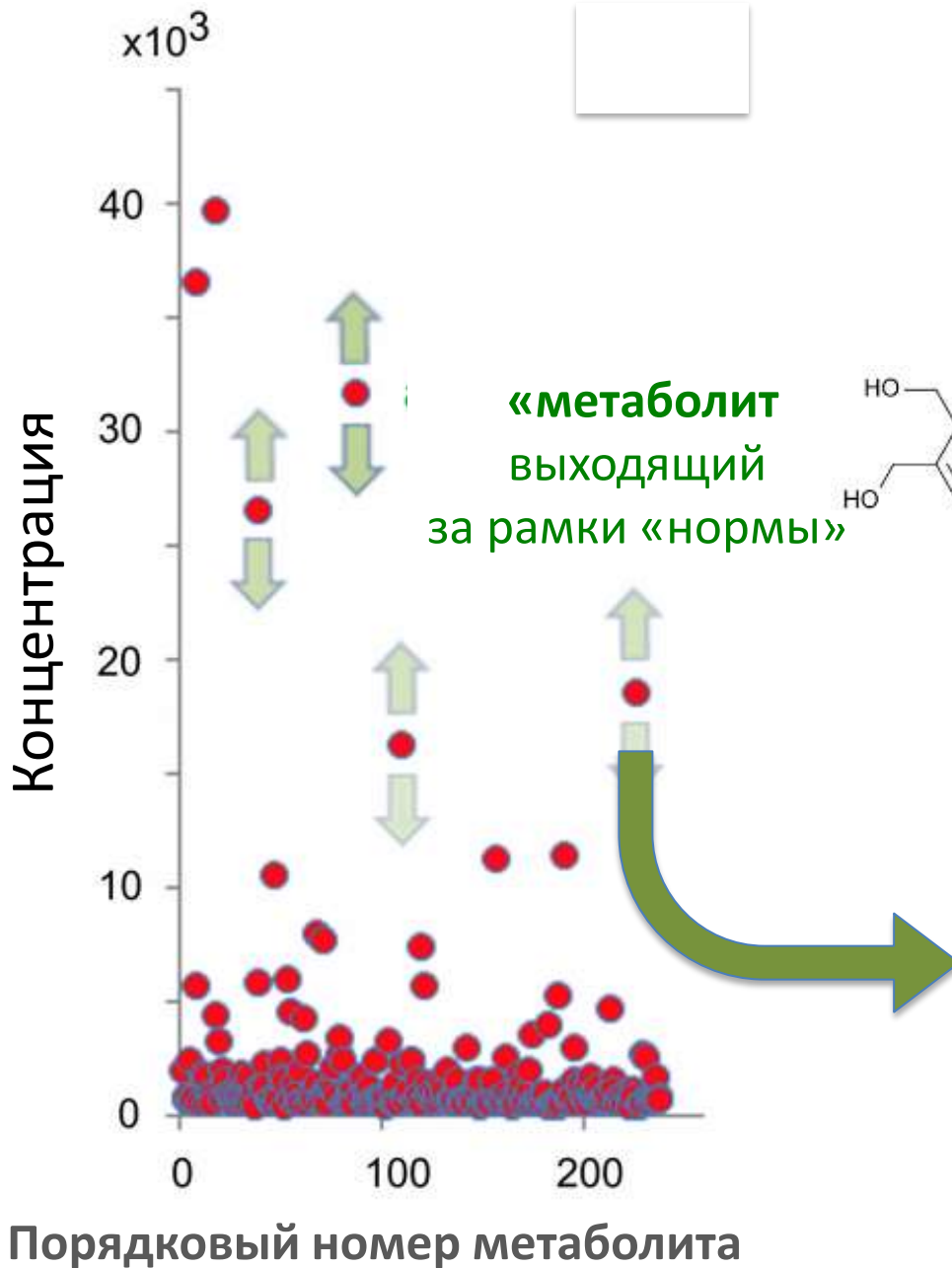
# Основные термины

- **Метаболиты** – низкомолекулярные вещества, участвующие в метаболических процессах
- **Метаболомика** – наука, занимающаяся анализом метаболических данных в ответ на генетические полиморфизмы и гомеостаз
- **Метаболом человека** – это его «молекулярный фенотип»



Лисица А.В., Пономаренко Е.А., Лохов П.Г., Арчаков А.И. Постгеномная медицина: альтернатива биомаркерам. *Вестник РАМН*. 2016;71(3):255–260. doi: 10.15690/vramn647

# Проекция метаболитов на метаболические пути



Метаболический путь



# Заключение

Геномно-метаболомное клиническое исследование у больных с ишемическим инсультом позволит выявить:

- а) генетические предикторы и шкалу генетического риска развития ишемического инсульта
- б) «аномальные» метаболиты, образующиеся при ишемическом инсульте
- в) предложить прецизионную терапию ишемического инсульта, основанную на метаболомном профилировании метаболических путей

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**