

МОГАТ ЛИ ДА ИМАТ РОЛЯ ПОЛИМОРФНИ ВАРИАНТИ НА CYP17A1 И PLEKHA7 ГЕНИТЕ В РАЗВИТИЕТО НА ИСХЕМИЧНАТА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО – ГЛЕДНАТА ТОЧКА НА КЛИНИЦИСТА

Т. ЯНЕВА-СИРАКОВА¹, Р. ЦВЕОВА², Р. КЪНЕВА², Л. ВЛАДИМИРОВА¹, М. ШУМКОВА¹, В. МИТЕВ² и Д. ВАСИЛЕВ¹

¹Катедра по вътрешни болести, Медицински университет – София

²Център по молекулярна медицина, Медицински университет – София

THE CLINICAL POINT OF VIEW ON WHETHER POLYMORPHIC VARIANTS OF CYP17A1 AND PLEKHA7 GENES CAN HAVE A ROLE IN THE DEVELOPMENT OF CORONARY HEART DISEASE

T. Yaneva-SIRAKOVA¹, R. TZVEOVA², R. KANEVA², L. VLADIMIROVA¹, M. SHUMKOVA¹, V. MITEV²

AND D. VASSILEV¹

¹Department of Internal Medicine, Medical University – Sofia

²Molecular Medicine Center, Medical University – Sofia

Резюме. Ишемичната болест на сърцето (ИБС) в голям брой от случаите е полигенно обусловено заболяване. Продължава търсенето на всички генни полиморфизми, които могат да са свързани с повишен риск. В различните популации тяхната честота е различна. Затова изясняването на локалното им разпределение е от важно значение с оглед определяне и повлияване на сърдечно-съдовия статус. С развитието на възможностите за генна терапия, познаването на всички отговорни полиморфизми е от първостепенно значение за възможностите за лечение. Настоящият обзор представя гледната точка на клинициста към някои генетични аспекти на сърдечно-съдовите заболявания. Като пример са дискутирани полиморфни варианти на гените CYP17A1 и PLEKHA7, които са обект на изследване в група пациенти с ИБС. За изготвяне на обзора е извлечена информация от чуждестранни статии в реферирани списания и международни проучвания с посочените гени, тъй като до момента няма публикувани данни за посочените гени и вероятна връзка с ИБС в българската популация.

Ключови думи: CYP17A1, PLEKHA7, ишемична болест на сърцето, българска популация

Abstract. In the majority of cases coronary heart disease is a polygenic disease. The search of all genetic polymorphisms that can be correlated with elevated risk is still under way. Their frequencies are specific for the various populations. Thus, to discover their local frequency is of practical significance for the precise definition of the cardio-vascular status. On the other hand, the development of the options for genetic treatment necessitate the knowledge of all culprit polymorphic variants and their local distribution. This is a review of the clinical point of view on some genetic aspects of the cardio-vascular diseases. The discussion is focused on polymorphic variants of the genes CYP17A1 and PLEKHA7. They have been the aim of study, conducted in a group of patients with coronary heart disease. As a national study for a potential link between these two genes and coronary heart disease is lacking at the moment, a thorough search of papers in referred journals and international studies was done in order to make the current review.

Key words: CYP17A1, PLEKHA7, coronary heart disease, Bulgarian population

ВЪВЕДЕНИЕ

При изследването на генетичните аспекти на съвременните социалнозначими заболявания съществуват няколко основни проблема:

1. Не е напълно изяснена функцията на всеки един от гените, неговите поли-

морфизми и взаимодействието им както помежду им, така и с различни епигенетични фактори [1].

2. Различните популации имат различен сърдечно-съдов риск, което за момента най-широко се обяснява с фактори на сре-

дата, като диета и начин на живот. Редица изследвания обаче показват, че съществува разлика в доминиращите полиморфизми в определена популация, което също може да е причина за разликите в разпределението на заболяемостта и тежестта на клиниката.

3. Все още се проучват функциите на различните кодирани белтъци. Така биват откривани неподозирани функции на съществуващи ензимни системи.

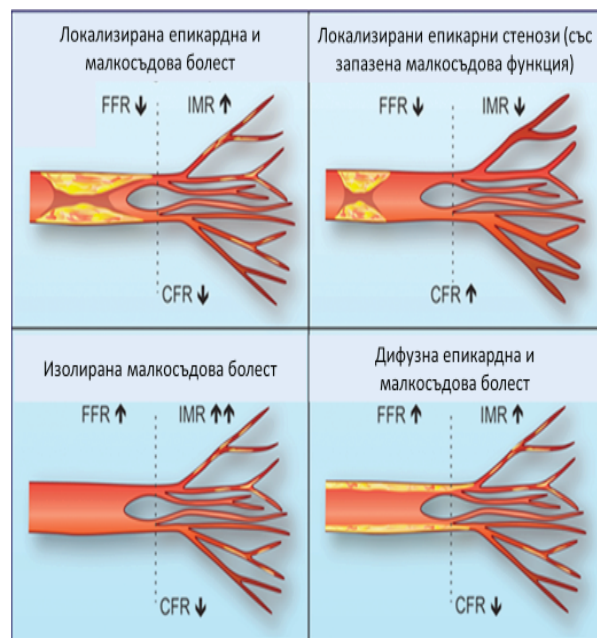
4. Проучванията в тази област при българската популация са малко. Повечето данни, които имаме, са от азиатски проучвания. Необходимо е създаване на локална база данни за разпределението на полиморфизмите в нашата популация. Това е от първостепенно значение с оглед набиращата сила генна терапия [2].

За гените CYP17A1 и PLEKHA7 важат всички изброени по-горе особености. В българската популация е изследвана единствено връзката им с артериалната хипертония [3, 4]. Екипът работи върху изясняването на кандидат-гените за исхемична болест на сърцето (ИБС) при българи. Предвид факта, че ИБС е полигенно заболяване и големият брой гени, които до момента са проучени, не е възможно описанието на всички в рамките на една статия. Затова обзорът е фокусиран върху основанията за търсене на потенциална връзка между CYP17A1 и PLEKHA7 и ИБС.

ИБС е хетерогенно заболяване. Съществуват редица механизми за исхемия без налична обструктивна коронарна болест [5]. Възможно е различни гени да участват в развитието на епикардна и микроваскуларна ангина. По подобен начин са наблюдавани различни гени, отговорни за вазоспастичната и микроваскуларната ангина [6, 7]. От друга страна, кандидат-гени, свързани с развитието на атеросклероза, биха били от изключително важно значение. За момента добре познати са методи за диагностика на двата типа, като се започне от конвенционална ангиография с Fractional Flow Reserve (FFR), instantaneous wave-free ratio и coronary flow reserve [8].

Все още неизвестни обаче остават генетичните аспекти на двете основни фенотипни изяви, които се припокриват като кли-

нична картина и могат да съществуват както независимо при отделни пациенти, така и едновременно при един и същ. Така например е установено, че алелът G298 на генът за NO синтаза е свързан с развитието на малкосъдова ангина при хипертоници [10].



Фиг. 1. Обобщено представяне на физиологията на различните форми на стабилната стенокардия (FFR – fractional flow reserve, CFR – coronary flow reserve, IMR – index of microcirculatory resistance) [9]

CYP17A1 функция, полиморфизми, ПРОУЧВАНИЯ

Генът CYP17A1 е локализиран в хромозома 10q24.3 и се експресира предимно в надбъбречните жлези и гонадите. Кодира един от членовете на фамилията на цитохром P450c17. Продуцираните от него протеини са със 17 α -хидроксилазна и 17,20-лиазна активност. Те са с основно значение за синтеза на стероидите, включително и половите хормони [11]. По същество това са монооксигенази, които се намират в ендоплазмения ретикулум. Мутации в него могат да доведат до редуциран синтез на андрогени. Доказана е връзката между нивата на андрогените и развитието на ИБС [12]. По-ниските нива на тестостерон са свързани с повишена честота на ИБС [13]. От друга страна, тестостеронът участва и в липопротеиновия метаболизъм, като високите му нива са свързани с висока концентрация на HDL холестерол и ниска концентрация на триглицериди, LDL,

VLDL и общ холестерол [14]. В проучвания със заместителна терапия с тестостерон е показана значима корекция на дислипидемията [15]. Друг механизъм, по който половите хормони, и в частност тестостеронът, могат да участват в патогенезата на ИБС, е потенцирането на ендотелната дисфункция при ниски тестостеронови нива. Обяснение на механизма биха могли да бъдат понижени нива на азотен оксид [16]. Коагулацията е също механизъм, повлияван от хормоналния статус. Тестостеронът повишава експресията на тъканния плазминогенен активатор и потиска секрецията на неговия инхибитор [17]. Ниските му нива са свързани с по-високи концентрации на факторите на кръвосъсирването, fVIII, с ендотелна дисфункция и съдово възпаление [17].

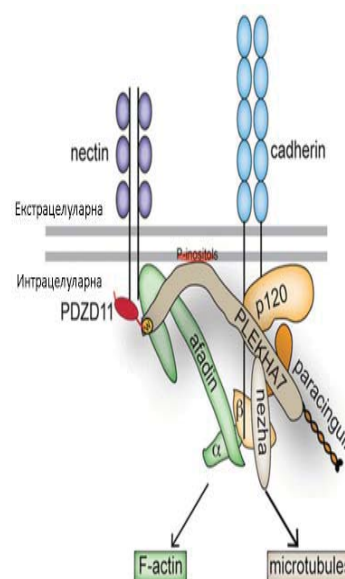
В проучване на Dai et al. [18] е доказана по-висока честота на С алела на rs4919686 при болните в сравнение с контролите; докато за rs1004467 С алелът има протективна роля; за rs4919687 – честотата на А алела е по-висока при пациенти с ИБС. Асоциационен анализ на 13 локуса, сред които и rs12413409 на CYP17A1, който по принцип е свързан с развитието на артериална хипертония, показва значима връзка с развитието на ИБС [19, 20]. В изследване на IBC 50K CAD Consortium [21] rs3824755 полиморфизмът е свързан с повишен риск от ИБС.

Когато се дискутира CYP17A1, не трябва да се пропуска да се спомене изключително важното значение на мутациите в него за развитие на карцином на простатната жлеза [22], както и разработваните във връзка с това методи на лечение. Това обаче не е обект на настоящия литературен обзор.

PLEKHA7 функция, полиморфизми, проучвания

PLEKHA7 (Plekstrin homology domain containing family A member 7) участва в протеинов комплекс с PDZD11. PDZD11 свързва нектините с кадхерина и свързвания с цитоскелета протеинов комплекс чрез PLEKHA7, чрез което се стабилизират нектините към adherens junctions. PLEKHA7 кодира протеин, който прикрепя микротубулите към adherent junctions протеиновите комп-

лекси и осигурява целостта им [23]. По този начин PLEKHA7 участва в мембранната регулация на Ca²⁺ поток [24].



Фиг. 2. Структура на клетъчния мембранен комплекс, в който състав основно значение има PLEKHA7 [25]

В проучване на Goellner et al. [26] е установено взаимодействие на PLEKHA7 с PDZD11, посредством което се повлиява функцията на мембранната Ca²⁺ ATPase и се контролира калциевата хомеостаза. Хомоложен протеин на PLEKHA7 – hadp1, е причина за понижена екскреция на Ca²⁺ по време на диастола [27]. Загуба на активността на PLEKHA7 води до активиране на актиновия регулатор кофилин посредством p120 протеин. Така PLEKHA7 участва в регулацията на цитоскелета [23].

Това е особено важно както за развитие на атеросклерозата, така и за нормалното функциониране, вкл. и вазодилаторни възможности на съдовете, а потенциално може да се свърже и с известна съдова дисфункция. Свързването на PLEKHA7 с p120 протеин, а според други автори с afadin [28], а той от своя страна с E-cadherin, поддържа интегритета на adherens junctions на епителните и ендотелните клетки. В проучвания ex vivo е установено, че инхибирането на функцията на N-cadherin значимо забавя задебеляването на интимата чрез намаляване на миграцията на гладкомускулните клетки и повишаване на тяхната преживяемост.

Така, нарушаването на опосредстваното от N-cadherin междуклетъчно свързване може да е потенциален механизъм за борба с атеросклерозата, в чиято основа стои гладкомускулната пролиферация [29].

Функцията на гладкомускулните клетки е пряко свързана с развитието на атеросклероза. Повишена апоптоза на гладкомускулните клетки води до изтъняване на фиброзната „шапка“ и дестабилизира плаката, а повишената пролиферация и миграция към интимата – до нарастване и задебеляване на плаките, както и до поява на рестенози. Модулацията на апоптозата, миграцията и пролиферацията се осъществяват от взаимодействие на комплекси кадхерин-катенин [25]. Освен че участва във функционалното и морфологичното свързване на гладкомускулните клетки, той е свързан и с функцията на епителните клетки, както и с нормалното функциониране на цитоскелета.

В много геномни асоциативни проучвания е доказана връзката между развитието на артериална хипертония и полиморфизми на PLEKHA7. Така, когато се обсъжда потенциална роля на PLEKH7 в генезата на ИБС, трябва да се разглеждат няколко аспекта: значението за развитие на артериална хипертония [30-32] и посредством това на ИБС, участието на PLEKH7 в регулацията на калциевата хомеостаза и вазоспазъм [33] посредством NO-зависим път [34] (PLEKHA7 повишава NOS сигнализирането в гладкомускулните клетки на съдовете [35]), както и в регулацията на клетъчната миграция, апоптозата и по този начин – в дестабилизитане на плаките. Т.е. съществуват теоретични (потенциални) механизми, по които различни полиморфизми на PLEKHA7 могат да участват в патогенезата както на епикарната ИБС, така и на вазоспастичния тип, а също и на малкосъдова дисфункция. Въпреки теоретично логичните постановки до момента потенциална връзка на този ген с ИБС не е изследвана в световен мащаб.

Когато се разглежда генът PLEKHA7, не трябва да се пропуска неговата доказана роля в генезата на закритоъгълната глаукома [36] и чувствителността към стафилококови инфекции [37]. Тези проучвания обаче не са обект на настоящия обзор.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

От прегледа на литературата за двата гена CYP17A1 и PLEKH7 може да се обобщи, че потенциално съществуват механизми, по които техни полиморфизми могат да бъдат свързани с развитието на ИБС. Това инициира генетично изследване на група българи с доказана ангиографски ИБС: със засягане на епикарните съдове или в случаите с гранични стенози – ангиографска функционална оценка, доказваща малкосъдова дисфункция. Резултатите бяха съпоставени с честотата на изследваните алели в общата популация без ИБС и ще бъдат обект на следваща статия.

Конфликт на интереси: няма

Финансиране: Обзорът е изготвен във връзка със и като база за проект ГРАНТ 2017 (договор Д-75/2017) към СМН на МУ – София, на тема: „Изясняване ролята на подбрани полиморфни варианти в гени, асоциирани със стойности на артериалното налягане, по отношение риска за развитие на исхемична болест на сърцето“.

Библиография

1. www.omim.org/statistics/geneMap – достъп на 17.02.2018 г.
2. Cox D, Platt R, Zhang F. Therapeutic genome Editing: Prospects and Challenges. *Nat Med.* 2015; 21(2): 121-31.
3. Цвеова Р, Янева Т, Димитров Г и съав. Геномни асоциативни проучвания като съвременен подход за изясняване на генетичните аспекти на артериалната хипертония – част втора. *ССЗ.* 2014; 45: 30-38.
4. Цвеова Р. Фармакогенетични изследвания при сърдечно-съдови заболявания. Дис., С., 2015 г.
5. Petersen J, Pepine C. Microvascular Coronary Dysfunction and Ischemic Heart Disease – Where Are We in 2014? *Trends Cardiovasc Med.* 2015; 25(2): 98-103.
6. Mashiba J, Koike G, Kamiyama H, et al. Vasospastic angina and microvascular angina are differentially influenced by PON1A632G polymorphism in the Japanese. *Circulation* 2005; 69: 1466-71.
7. Beltrame J, Sasayama Sh, Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *Journal of the American College of Cardiology.* 1999; 33: 1442-52.
8. Pijls N, Tanaka N, Fearon W. Functional assessment of coronary stenosis: can we live without it? *European Heart Journal* 2013; 34: 1335-45.
9. Ford Th, Corcoran D, Berry C. Coronary artery disease: physiology and prognosis. *European Heart Journal* 2017; 38: 1990-2.

10. Nagib El-Kilany G, Nayel E, Hazzaa S. Nitric oxide synthase gene G298 allele. Is it a marker for microvascular angina in hypertensive patients? *Cardiovasc Radiat Med* 2004.5(3): 113-8.
11. Petrunak E, De Vore N, Porubsky P, Scott E. Structures of Human Steroidogenic Cytochrome P45017A1 with Substrates. *Journal of Biological Chemistry*. 2014; 289: 32952-64.
12. Naessen T, Sjogren U, Bergquist J, et al. Endogenous steroids measured by high-specificity liquid chromatography-tandem mass spectrometry and prevalent cardiovascular disease in 70-year-old men and women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 1889-97.
13. Malkin C, Pugh P, Morris P, et al. Low serum testosterone and increased mortality in men with coronary heart disease. *Heart* 2010; 96: 1821-5.
14. Arsenault B, Lemieux I, Despre's J, et al. The hypertriglyceridemic-waist phenotype and the risk of coronary artery disease: Results from the EPIC-Norfolk prospective population study. *CMAJ* 2010; 182: 1427-32.
15. Malkin C, Pugh P, Jones R, et al. The effect of testosterone replacement on endogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3313-18.
16. Maturana M, Breda V, Lhullier F, et al. Relationship between endogenous testosterone and cardiovascular risk in early postmenopausal women. *Metabolism* 2008; 57: 961-5.
17. Jin H, Lin J, Fu L, et al. Physiological testosterone stimulates tissue plasminogen activator and tissue factor and inhibits plasminogen activator inhibitor type 1 release in endothelial cells. *Biochem Cell Biol*. 2007; 85(2): 246-51.
18. Dai Ch, Xie X, Ma Y, et al. Haplotype analyses of CYP17A1 genetic polymorphisms and coronary artery disease in a Uygur population. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2015; 16(2); 389-98.
19. Schunkert H, König I, Kathiresan S, et al. Large-scale association analyses identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2011; 43(4): 333-8.
20. Roberts R, Stewart A. Genes and Coronary Artery Disease: Where Are We? *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 60: 1715-21.
21. The IBC 50K CAD Consortium. Large-Scale Gene-Centric Analysis Identifies Novel Variants for Coronary Artery Disease. *PLoS Genet*. 2011; 7(9): e1002260.
22. Porubek D. CYP17A1: a biochemistry, chemistry, and clinical review. *Curr Top Med Chem*. 2013; 13(12): 1364-84.
23. Kourtidis A, Anastasiadis P. PLEKHA7 defines an apical junctional complex with cytoskeletal associations and miRNA-mediated growth implications. *Cell Cycle*. 2016; 15(4): 498-505.
24. Guerra D, Shah J, Vasileva E, et al. PLEKHA7 Recruits PDZD11 to Adherens Junctions to Stabilize Nectins. *The Journal of Biological Chemistry*. 2016; 291; 11016-29.
25. George S, Beeching C. Cadherin:catenin complex: a novel regulator of vascular smooth muscle cell behavior. *Atherosclerosis*. 2006; 188: 1-11.
26. Goellner et al. Goeller G, DeMarco S, Strehler E. Characterization of PISP, a novel single-PDZ protein that binds to all plasma membrane Ca²⁺-ATPase b-splice variants. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 986; 461-71.
27. Wythe J, Juryne M, Urness L, et al. Hadp1, a newly identified pleckstrin homology domain protein, is required for cardiac contractility in zebrafish. *Dis. Model. Mech.* 2011; 4: 607-21.
28. Kurita S, Yamada T, Rikitsu E, et al. Binding between the junctional proteins afadin and PLEKHA7 and implication in the formation of adherens junction in epithelial cell. *J Biol Chem*. 2013; 288(41): 29356-68.
29. Lyon C, Koutsouki E, Aguilera C, et al. Inhibition of N-cadherin retards smooth muscle cell migration and intimal thickening via induction of apoptosis. *J Vasc Surg*. 2010; 52(5): 1301-9.
30. Lin Y, Lai X, Chen B, et al. Genetic variations in CYP17A1, CACNB2 and PLEKHA7 are associated with blood pressure and/or hypertension in She ethnic minority of China. *Atherosclerosis*. 2011; 219(2): 709-14.
31. Mancia G, Grassi G, Redon J. *Manual of Hypertension of the European Society of Hypertension, Second Edition*. Taylor & Francis Group. LLC, 2014.
32. Hong K, Jin H, Lim J, et al. Recapitulation of two genome-wide association studies on blood pressure and essential hypertension in the Korean population. *J Hum Genet*. 2010; 55(6): 336-41.
33. Endres B, Priestley J, Palygin O, et al. Mutation of PLEKHA7 attenuates salt-sensitive hypertension in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(35): 12817-22.
34. Hayakawa H, Raji L. Relationship between hypercholesterolaemia, endothelial dysfunction and hypertension. *J Hypertens*. 1999; 17(5): 611-9.
35. Endres B, Priestley J, Palygin O, et al. Mutation of Plekha7 attenuates salt-sensitive hypertensive hypertension in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014; 111; 12817-22.
36. Vithana E, Khor Ch, Qiao Ch, et al. Genome-wide association analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nat Genet*. 2012; 44(10): 1142-6.
37. Popov L, Marceau C, Starkl Ph, et al. The adherens junctions control susceptibility to *Staphylococcus aureus* α -toxin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015; 112(46): 14337-42.

✉ Адрес за кореспонденция:

Д-р Теодора Янева
e-mail: teodora.yaneva@gmail.com