

**ОБЗОР
REVIEW****ГЕНЕТИЧНИ ПОЛИМОРФИЗМИ, ПРЕДРАЗПОЛАГАЩИ КЪМ ЧЕСТО
СРЕЩАНИ СЪРДЕЧНОСЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ***Олга Антонова^{1,2,3}, София Тодорова^{3,4}**¹Катедра по медицинска генетика, Медицински факултет, Медицински университет – София**²European University, Tbilisi, Georgia**³Re:Gena, LTD**⁴Катедра по генетика, Биологически факултет, Софийски университет „Св. Климент Охридски“***GENETIC POLYMORPHISMS PREDISPOSING TO COMMON
CARDIOVASCULAR DISEASES***Olga Antonova^{1,2,3}, Sofia Todorova^{3,4}**¹Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia, Bulgaria**²European University, Tbilisi, Georgia**³Re:Gena Ltd, Sofia, Bulgaria**⁴Department of Genetics, Faculty of Biology, Sofia University St. Kliment Ohridski, Bulgaria***РЕЗЮМЕ**

Сърдечносъдовите заболявания (ССЗ) представляват основен здравен проблем в световен мащаб и са водеща причина за инвалидизация и смъртност. Към тях се отнасят исхемична болест на сърцето (ИБС), мозъчносъдова болест, болест на периферни съдове и артериална атеросклероза. В по-голямата си част ССЗ представляват полигенни мултифакторни, социалнозначими заболявания и са резултат от въздействие на предразполагащи фактори от околната среда, свързани главно с нездравословен начин на живот, които действат върху чувствителен генетичен терен. Това се дължи на точно определени генетични варианти, които контролират регулацията на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (RAAS), липидния метаболизъм, метаболизма на кофеин, омега-3 мастни киселини, хомоцистеин и пр. Такива често срещани генетични варианти се означават като SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) или ЕНП (еднонуклеотидни полиморфизми). Колкото повече предразполагащи варианти носи един човек, толкова е по-високо изразен генетичният риск за развитие на ССЗ. Такива генетични вариации са: вариациите в ACE (инсерция/делеция - I/D) и AGT (C-344T) гените от ренин-ангиотензин-алдостерон системата; вариациите в Apo E гена (Apo E2, E3 и E4) свързан с метаболизма на холестерол, генетичен полиморфизъм C3175G в гена, кодиращ аполипопротеин С - APOC3; CETP генът с полиморфизъм rs708272, 279 G>A, свързан с метаболизма на холестерол с висока плътност; липопротеин липазен ген (LPL) и полиморфизъм 1595C>G (Ser447X); полиморфизъм в CYP1A2, свързан с чувствителност към кофеин; полиморфизъм rs174537 G>T в FADS1, участващ в метаболизма на полиненаситени мастни киселини, както и полиморфизми в MTHFR (677 C>T и 1298 A>C), свързани с метаболизма на хомоцистеин.

Ключови думи: ССЗ, ген, сол, холестерол, хомоцистеин

ABSTRACT

Cardiovascular disease (CVD) is a major health problem worldwide and is a leading cause of disability and mortality. They include coronary heart disease, cerebrovascular disease, peripheral vascular disease and arterial atherosclerosis. In the most cases, CVDs are polygenic multifactorial socially significant diseases and result from the impact of predisposing environmental factors, mainly related to unhealthy lifestyles, acting on a sensitive genetic terrain. This is due to specific genetic variants that control the regulation of the renin-angiotensin-al-

dosterone system (RAAS), lipid metabolism, caffeine metabolism, omega-3 fatty acids, homocysteine, etc. Such common genetic variants are designated as SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms). The more predisposing variants an individual carries, the more pronounced the genetic risk of developing CVD. Such genetic variations are: variations in the ACE (insertion/deletion—I/D) and AGT (C-344T) genes of the RAAS; variations in the ApoE gene (Apo E2, E3 and E4) associated with cholesterol metabolism, genetic polymorphism C3175G in the gene encoding apolipoprotein C—APOC3; CETP gene with polymorphism rs708272, 279 G>A, associated with high-density cholesterol metabolism; lipoprotein lipase (LPL) gene and polymorphism 1595C>G (Ser447X); a polymorphism in CYP1A2 associated with caffeine sensitivity; polymorphism rs174537 G>T in FADS1 involved in polyunsaturated fatty acid metabolism, and polymorphisms in MTHFR (677 C>T and 1298 A>C) associated with homocysteine metabolism.

Keywords: CVD, gene, salt, cholesterol, homocystein

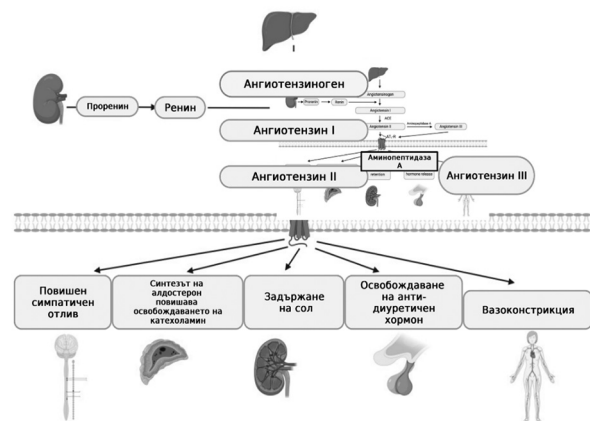
ВЪВЕДЕНИЕ

Сърдечносъдовите заболявания (ССЗ) представляват основен здравен проблем в световен мащаб и са водеща причина за инвалидизация и смъртност. Към тях се отнасят исхемична болест на сърцето (ИБС), мозъчносъдова болест, болест на периферни съдове и артериална атеросклероза. В по-голямата си част ССЗ представляват полигенни мултифакторни, социалнозначими заболявания и са резултат от въздействие на предразполагащи фактори от околната среда, свързани главно с нездравословен начин на живот, които действат върху чувствителен генетичен терен. Това се дължи на точно определени генетични варианти, които контролират регулацията на ренин-ангиотензин-алдостероновата системата (RAAS), липидния метаболизъм, метаболизма на кофеин, омега-3 мастни киселини, хомоцистеин и пр. Такива често срещани генетични варианти се означават като SNPs (Single Nucleotide Polymorphism) или ЕНП (еднонуклеотидни полиморфизми). Колкото повече предразполагащи варианти носи един човек, толкова е по-високо изразен генетичният риск за развитие на ССЗ.

Генетични полиморфизми в ACE и AGT генте от ренин-ангиотензин-алдостерон системата (RAAS - renin-angiotensin-aldosterone system)

Хетерогенният отговор на кръвното налягане към повишения внос на сол в диетата е феномен, известен като чувствителност към сол. Установени са полиморфизмите в гените, кодиращи протеини от RAAS, които се определят като генетични детерминанти на есенциална хипертония и водят до увреждане на крайните органи (1). Основният медиатор на физиологичните ефекти на RAAS (регулация на кръвно налягане, на обем и секреция на алдостерон) е ангиотензин-конвертиращият ензим (ACE), който превръща ангиотензин I в ангиотензин II чрез

отцепване на две аминокиселини в С-края (2). Физиологичните ефекти на ангиотензин II върху извънклетъчния обем и регулирането на кръвното налягане се медираат по пет начина: (1) вазоконстрикция чрез свиване на съдовата гладка мускулатура в артериолите; (2) секреция на алдостерон от кората на надбъбречната жлеза в зоната на гломерулата, което се медира чрез транскрипцията на CYP11B2 (алдостерон синтаза); (3) увеличаване на реабсорбцията на натрий чрез повишена активност на Na-H антипортера в проксималния извит тубул; (4) стимулиране на симпатиковия дял на вегетативната нервна система и (5) освобождаване на вазопресин от хипоталамуса (фиг. 1).



Фиг. 1. Роля на ренин-ангиотензин-алдостерон системата (RAAS: renin-angiotensin-aldosterone system) при регулацията на кръвното налягане

D/I полиморфизъм на гена на ангиотензин-конвертиращия ензим

Генетичен полиморфизъм, който се изразява в наличие или липса (инсерция/делеция - I/D) в интрон 16 на гена, кодиращ ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE), е силно свързан с плазмените и

клетъчните нива на АСЕ (3). Той е рисков фактор за развитие и прогресиране на левокамерна хипертрофия (4), исхемична болест на сърцето (5), каротидна атеросклероза (6), диабетно и недиабетно бъбречно заболяване (7), както и инфаркт на миокарда (МИ) (8). Cambien et al. откриват, че DD генотипът е значително по-чест при пациенти от мъжки пол с МИ отколкото при контролите, особено сред лица с нисък риск (субекти с нисък индекс на телесна маса и ниски плазмени нива на аполипопротеин В) (8). Докладвана е положителна връзка между алела D и дебелината на интимата на каротидната артерия в мета-анализ, където са изследвани европейските и азиатските популации (9). Това откритие предполага съществуването на възможно взаимодействие между сърдечносъдовите рискови фактори и АСЕ полиморфизма по отношение на дебелината на каротидната артерия и умерена положителна връзка между алела D и атеросклерозата, особено при тези, които носят други (генетични или екологични) сърдечносъдови рискови фактори.

Полиморфизъм на ангиотензиногеновия ген C-344T (AGT)

Полиморфизмът AGT M235T, rs699, T>C води до заместване на метионин с треонин в аминокиселинна позиция 235 в транслирания протеин. Вариантият алел за треонин (C) е свързан с повишени нива на ангиотензиноген, като хомозиготите по вариантият алел - CC, имат между 10% до 20% повече плазмен ангиотензиноген от индивиди с TT генотип. Srivastava et al. установяват, че индивиди с алел C са силно предразположени към есенциална хи-

пертония (10), а жените с генотип CC са по-склонни да имат анамнеза за повишено кръвно налягане по време на бременност отколкото тези с генотип TT. Генотипирането за полиморфизмите AGT и АСЕ би помогнало при предотвратяване на вариации в отговора на кръвното налягане към АСЕ инхибитори.

Генетични полиморфизми в APOE гена, свързани с нарушения в липидния метаболизъм и риска за атеросклероза: Ролята на APOE4 полиморфизма за развитие на сърдечносъдова патология се доказва от постмортални проведени патоанатомични и генетични изследвания на млади хора със съдова патология (мъже на възраст 15–34 години) или починали от внезапна сърдечна смърт (11). Iveskoski et al. установяват, че APOE4 е значим рисков генетичен фактор за коронарна атеросклероза в ранна и средна възраст (11).

ApoE представлява компонент на плазмените липопротеини при транспортирането на липиди между клетките на различни органи и в специфични тъкани. Той е един от няколко аполипопротеини, свързани с липопротеини с много ниска плътност (VLDL), липопротеини с междинна плътност, остатъци от хиломикрони и определени подкласове липопротеини с висока плътност (HDL). ApoE играе ключова роля в регулирането на клирънса на тези липопротеини от плазмата, като служи като лиганд за свързване към специфични рецептори на клетъчната повърхност, включително членовете на фамилията LDL рецептори и хепаран сулфат протеоглигани (HSPG) (12). Аполипопротеин E се синтезира

Табл. 1. Алелни и генотипни честоти на Apo E вариантите в различни популации (адаптирана от Eichner et al., 2002) (15)

Популация	Алелна честота			Генотипна честота					
	E2	E3	E4	E2/E2	E2/E3	E2/E4	E3/E3	E3/E4	E4/E4
Афроамериканци	13.1%	66.8%	20.1%	2.0%	18.0%	6.0%	43.0%	28.0%	3.0%
Африканци (нигерийци)	2.8%	66.2%	31.0%	0.0%	3.0%	3.0%	46.0%	37.0%	11.0%
Американски индианци (мъже)	1.7%	85.0%	13.3%	0.0%	3.0%	0.5%	71.6%	23.9%	1.2%
Американски индианци (жени)	1.6%	85.8%	12.6%	0.1%	2.6%	0.5%	73.2%	22.7%	1.0%
Европейци (Финландия)	3.9%	76.7%	19.4%	0.3%	5.4%	1.8%	58.7%	30.6%	3.2%
Европейци (Франция)	8.1%	80.2%	11.7%	0.8%	13.1%	1.6%	64.3%	18.7%	1.6%
Европейци (Германия)	8.2%	78.2%	13.6%	0.9%	11.7%	2.9%	62.2%	19.9%	2.2%
Европейци (Италия)	7.3%	82.7%	10.0%	0.4%	12.0%	16.5%	68.4%	1.5%	1.2%
Европейски американци (жени)	8.3%	78.5%	13.1%	0.9%	12.9%	1.9%	62.9%	18.3%	3.0%
Европейски американци (мъже)	7.7%	78.9%	13.3%	0.3%	13.3%	1.4%	62.6%	19.3%	3.0%
Китайци	7.4%	84.4%	8.2%	1.4%	12.1%	0.0%	70.9%	14.9%	0.7%
Японци	3.7%	84.6%	11.7%	0.3%	6.1%	0.7%	71.9%	19.3%	1.7%
Мексикански американци	3.9%	85.9%	10.2%	0.2%	6.7%	0.7%	73.8%	17.3%	1.1%

в много тъкани, но черният дроб и червата са основният източник на циркулиращия Apo E.

Установени са три често срещани генетични варианта на Apo E (Apo E2, E3 и E4). Apo E3 е най-разпространената форма. Apo E3 и E4 са лиганди за LDL рецептора, докато Apo E2 се разпознава слабо от LDL рецептора. Пациенти, които са хомозиготни за Apo E2, могат да развият фамилна дисбеталипопротеинемия, а носителството на Apo E4 се свързва с до 50% повишен риск от атеросклероза и висок риск за болестта на Алцхаймер (13). Това се дължи отчасти на по-ефективното усвояване на хранителния холестерол и може би на понижена регулация на LDL рецептора. По този начин ApoE е важен функционален ген за ССЗ (14).

Разпределенията на E2, E3 и E4 са различни в човешките популации. Американските индианци, азиатците и мексиканските американци имат най-висока честота на E3 (>84%); Африканците и афроамериканците имат най-висока честота на E4 (20,1% и 31% съответно); а афроамериканците и кавказците (с изключение на финландците) имат най-висока честота на E2 (7,3 до 13,1%) (табл. 1).

Като цяло приносът на този ген към вариабилността на холестерола въз основа на различни изследвани популации е не повече от 10%. Много проучвания разглеждат взаимодействията с варианти на този ген като възможни модификатори на други сърдечносъдови рискове като диета с високо/ниско съдържание на мазнини и активен/заседнал начин на живот. Взаимодействията с лекарства за понижаване на липидите също са изследвани във връзка с ApoE (16).

Генетичен полиморфизъм C3175G в гена, кодиращ аполипопротеин С (APOC3): Генът, кодиращ аполипопротеин С3 (APOC3), е член на генния клъстер *APOA1/C3/A4/A5* и е разположен върху хромозома 11q23. Той кодира аполипопротеин С3, протеинов компонент на богати на триглицериди липопротеини (17). *APOC3* играе многогранна роля в липидния метаболизъм - регулира хомеостазата на триглицеридите, като „насърчава“ сглобяването и секрецията на VLDL, инхибира липопротеинлипазата (LPL), чернодробната липаза и забавя катаболизма на богатите на триглицериди липопротеинови остатъци.

В допълнение към LPL, доказано е, че *APOC3* влияе върху активността на други ензими - лектин-холестерол ацилтрансфераза (LCAT) и холестеролов-естер транспортен протеин (CETP), които са от решаващо значение за метаболизма и функцията на „добрия холестерол“ HDL (18). Експериментални

проучвания показват, че *ApoC3* инхибира активността на LCAT, докато стимулира тази на CETP (19). Съобщава се също, че *ApoC3* може да инхибира трансфера на холестерол от HDL и LDL към хепатоцитите (20).

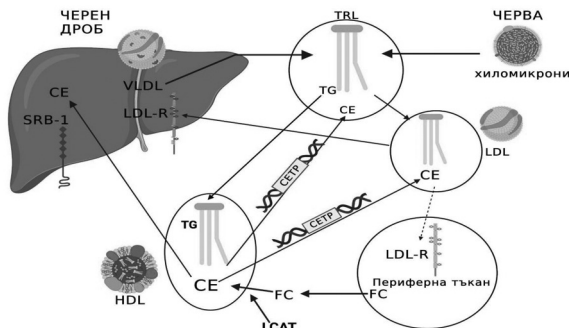
Наблюдаваният полиморфизъм C3175G (rs5128) в *APOC3* гена (известен също като SstI, sacI, 3238C>G или 3175C>G) е резултат от трансверсия от С към G в 3' нетранслируемата област (3'UTR) на екзон 4. Доказано е, че наличието на този полиморфизъм е свързано с повишен риск от ССЗ (21). GG генотипът в *APOC3* се асоциира с повишени нива на *APOC3* в плазмата и по този начин създава повишен риск от хипертриглицеридемия, ССЗ и метаболитен синдром. Посредством методите на генното инженерство се демонстрира, че основната роля на *APOC3* е при регулирането на плазмените нива на триглицериди (ТГ) (22). *In vitro* е установено, че *APOC3* забавя катаболизма на VLDL чрез инхибиране на липопротеин липаза (LPL), която е ограничаващият скоростта ензим за хидролиза на триглицериди (23). Abd El-Aziz et al., демонстрира връзката на полиморфизма на *APOC3* с остър инфаркт на миокарда при диабетно болни (24).

Мета-анализ, включващ 23846 тест-субекта, изследващ асоциацията на *APOC3* полиморфизма и нивата на *APOC3*, триглицериди, общ холестерол, LDL-холестерол и HDL-холестерол, също доказва асоциацията на GG генотипа с повишен риск от дислипидемия (25). Съществуват и незадоволени медицински нужди при високорисковите сърдечносъдови пациенти с фамилна хиперхолестеролемия (26).

Въпреки рисковите фактори, свързани с G алела, носителите на CG и GG генотипа показват голяма чувствителност към променен хранителен прием на мазнини, където диета с високо съдържание на мононенаситени мастни киселини (МНМК) води до по-голямо понижение на LDL-С в сравнение с С носители на алели. Поради това повишен риск от сърдечносъдови заболявания може да се нормализира чрез регулиране на количеството и вида на консумираните мазнини. Носителите на G варианта показват повишена полза от терапията със статини.

Cholesteryl Ester Transfer Protein - CETP генът, и полиморфизмът rs708272, 279 G>A: CETP е хидрофобен гликопротеин, секретирал се главно от черния дроб и циркулиращ в плазмата, свързан главно с HDL (27). Той насърчава преразпределението на холестерил-естери, триглицериди и в по-малка степен фосфолипиди между плазмените липопротеини. CETP пренася липиди от една липопротеинова

частица към друга, което води до уравнивяване на липидите между липопротеиновите фракции (28). Повечето холестерил-естери в плазмата произхождат от HDL в реакцията, катализирана от лектин-холестерол ацилтрансфераза (LCAT), и по-голямата част от триглицеридите навлизат в плазмата като компонент на хиломикрони и VLDL. Общият ефект на CETP е нетен масов трансфер на холестерил-естери от HDL към триглицериди и LDL и на триглицериди от богати на триглицериди липопротеини към LDL и HDL (фиг. 2). По този начин медираните от CETP трансфери от HDL към VLDL и LDL осигуряват потенциален индиректен път, по който HDL холестерил-естерите могат да бъдат доставени до черния дроб (29).



Фиг. 2. Роля на CETP в плазмения липиден транспорт (Barter, Brewer et al. 2003)

CETP подпомага двупосочните трансфери на холестерил-естери (ХЕ) и триглицериди (ТГ) между плазмените липопротеини. Тъй като повечето от ХЕ в плазмата произхождат от HDL и по-голямата част от ТГ навлиза в плазмата като компонент на богати на триглицериди липопротеини (TRL), секретирани или от черния дроб (VLDL), или от червата (хиломикрони). Пътищата на обратния холестеролов транспорт, които доставят плазмени ХЕ до черния дроб, включват чернодробното поглъщане от HDL чрез рецептора SRB-1 или чернодробното поемане на LDL чрез LDL рецептора (LDLR).

Генът *CETP* се намира в 16 q21, има 16 екзона и обхваща 25 килобази геномна ДНК. Този ген кодира протеин, чиято основна функция е липиден трансфер между липопротеините, което води до модификация в размера на HDL (30). Високата плазмена концентрация на CETP е свързана с намалени концентрации на HDL и е силен и независим рисков фактор за ССЗ. Алелът А в полиморфизма G279A е свързан с намалени плазмени нива на CETP, повишени нива на HDL и намален риск от сърдечно-съдови заболявания. Обратно, алелът G е свързан с

повишени плазмени нива на CETP, намалени нива на HDL-C и повишен риск от сърдечно-съдови заболявания. Индивиди с генотип GG, които са свързани с най-неблагоприятния липиден профил, реагират особено добре на терапия със статини, като ефективно премахват повишения риск, свързан с генотипа. Освен това обогатената с линолова киселина диета с нисък холестерол е ефективна за намаляване на нивата на VLDL-C и LDL-C при индивиди с GA генотип.

Полиморфизмът rs708272 е най-добре проученият полиморфизъм на този ген. При него се наблюдава G>A субституция в позиция +279 на интрон 1, като по този начин се пораждат алели В1 и В2. Алел В1 влияе върху размера на CETP протеин, неговата функция и нивото на HDL-C. Алел В2 води до по-ниско молекулно тегло CETP и по-висока концентрация на HDL-C и според някои проучвания корелира с по-нисък риск от исхемична болест на сърцето (31,32). Други изследвания показват специфична за пола зависимост на асоциациите на полиморфизма, както и зависимост от индекса на телесна маса (ИТМ), консумацията на алкохол и нивото на инсулин (33).

По отношение на взаимодействията диета-ген по-голямата част от проучванията се фокусират върху изследване на ефектите на диетичните мастни киселини върху връзката между полиморфизма на *CETP* G279A и метаболитните характеристики, както и приема на алкохол и растителните стероли върху липидните профили и сърдечно-съдовия риск (ССР) от ССЗ. Въпреки че носителите на генотип *CETP* 279 GG показват по-ниски концентрации на HDL-C в сравнение с носителите на алел А, те са с по-добър отговор на диетични интервенции от тези с алел А. Индивидите, които носят генотип *CETP* 279 GG, трябва да се придържат към средиземноморската диета поради подобрения по отношение на нивата на HDL-C и профилактика на сърдечно-съдови заболявания, когато наситените мазнини се заменят с мононенаситени и полиненаситени мастни киселини (МК) (34). Също така е важно за индивидите с генотип GG да намалят общия прием на алкохол (35).

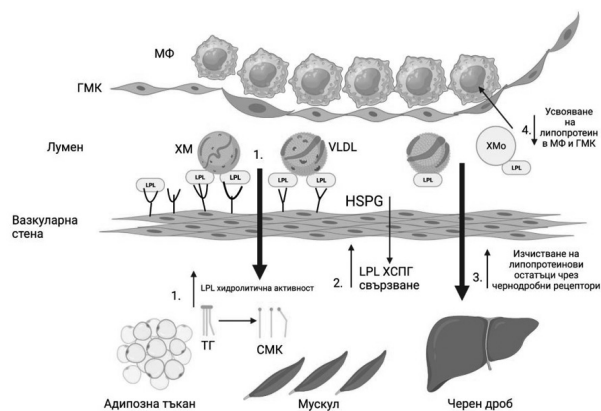
Липопротеин липазен ген (*LPL*) и полиморфизмът 1595C>G (Ser447X): Централна роля в човешката липидна хомеостаза и енергиен метаболизъм играе липопротеин липаза (*LPL*) (36). Основната функция на този ензим е хидролизата на плазмените триглицериди (ТГ), които са опаковани в аполипопротеин В (apo В) транспортни частици. Освен това той медира клирънс (изчистването) на

атерогенните остатъчни липопротеини от кръвообращението(37). Генът, кодиращ LPL, се намира на хромозома 8 и се експресира главно в скелетните мускули, мастната тъкан и сърдечния мускул. Хомозиготност или двойна хетерозиготност за мис-сенс, нонсенс мутации, делеции или инсерции в *LPL* гена, водещи до пълна загуба на ензимна функция (38), причиняват натрупване на хиломикрони в кръвообращението, фенотип, известен като тип I хиперлиппротеинемия.

Полиморфизмите, засягащи метаболизма на холестерола, играят определени роли в развитието на коронарна болест, независимо дали действат самостоятелно, или чрез взаимодействието си с други рискови фактори като тютюнопушене, захарен диабет и хипертония. Генетичните полиморфизми могат частично да обяснят преобладаването на ССЗ в определени подгрупи от популацията (39).

За разлика от всички други варианти на *LPL* гена, полиморфизмът 1595C>G (Ser447X) е свързан с благоприятни ефекти върху липидната хомеостаза и атеропротекция (39). Такова усилване на функцията като резултат от ЕНП в геномна ДНК рядко се съобщава в литературата, но интересно е, че повечето са свързани със защита от ССЗ (40). Този полиморфизъм включва промяна на С→G в нуклеотид 1595 на *LPL*, което води до промяна в аминокиселина 447 от серин към стоп кодон, съкращавайки *LPL* протеина с две С-терминални аминокиселини (41). Полученото увеличение на активността на *LPL* води до умерено понижение на триглицеридите, повишаване на HDL холестерола и е свързано със скромна защита от сърдечносъдови заболявания (39,42). Механизмът на действие на *LPL* за редуциране на холестерола е представен на фиг. 3.

На фигурата са представени основните пътища на действие на *LPL*. С *LPL* е означена липопротеин липаза; TG - триглицериди; FFA - свободни мастни



Фиг. 3. Пътища, по които *LPLS447X* упражнява своите полезни ефекти

киселини; HSPG - хепаран сулфат протеоглици; CM - хиломикрон; VLDL - липопротеин с много ниска плътност; LD - липопротеин с ниска плътност; CMг - хиломикронен остатък; MC - макрофаги; SMC - гладкомускулни клетки. 1. Повишена липолитична активност и/или концентрация в кръвообращението; 2. Повишена стабилност на димерите на *LPL* и по-добро свързване към хепаран сулфат, съдържащ протеоглици и липопротеини; 3. Подпомагане на чернодробното усвояване на липопротеини; 4. Редуциране на *LPL*-медирано поемане на модифицирани липопротеини от макрофаги.

Генетичен полиморфизъм в *CYP1A2* и чувствителност към кофеин: Кафето и чаят са най-широко използваните напитки в световен мащаб след водата (43). Употребата на тези две съдържащи кофеин напитки е свързана с редица ефекти върху човешкото здраве (43), включително ефекти върху кардиометаболитни заболявания (44).

Точните механизми, които са в основата на действието на кафето върху сърдечносъдовата система, не са напълно изяснени. Основният механизъм на действие на кофеина е да антагонизира аденозиновите рецептори, вторичен ефект е инхибирането на фосфодиестерази (Ribeiro and Sebastiao 2010), с последващо натрупване на цикличен аденозин монофосфат (сАМР) и засилване на ефектите на катехоламините. Такива ефекти стандартно водят до психоактивен отговор и комплексен сърдечносъдов отговор, състоящ се главно от повишаване на кръвното налягане и възможни ефекти върху риска от исхемична болест на сърцето (45).

Генът *CYP1A2* е член на супер семейството на цитохром P450 оксидазните ензими. Ензимът *CYP1A2* се индуцира от някои полициклични ароматни въглеводороди (ПАВ) и е в състояние да метаболизира някои ПАВ-и до канцерогенни междинни продукти, но ендогенният субстрат на ензима е неизвестен. Кофеинът, афлатоксин В1 и ацетаминофенът са други ксенобиотични субстрати за този ензим, т.е. субстрати, които са чужди на организма и не са част от обичайното хранене като лекарства, хранителни добавки и замърсители. Активността на ензима може да бъде повлияна от определени фактори като възраст, пол и тютюнопушене, като е известно, че тютюнопушенето индуцира активността на *CYP1A2*, а отказването от тютюнопушене намалява тази активност. При хората *CYP1A2* е отговорен за 13% от ензимната активност на цитохром P450 в черния дроб и е основният ензим, отговорен за метаболизма на кофеина.

Полиморфизмът, rs762551, A>C в *CYP1A2* е отговорен за метаболизирането на приблизително 95% от кофеина и показва широка интер индивидуална променливост в активността (46). Субституция A>C в позиция -163 (rs762551) намалява ензимната индуцируемост, което води до затруднен метаболизъм на кофеина и се свързва със сърдечносъдов риск при консумиране в умерено високи дози (47). Вариантът CC намалява ензимната активност и индуцируемостта на ензима от субстрата, което води до забавен метаболизъм на кофеина. Това е доказано посредством измерване на съотношението: плазмени или уринарни метаболити на кофеин след определена доза кофеин (48).

Индивиди с AC и CC генотипи се считат за междинни и бавни метаболизатори съответно, а тези с генотип AA се считат за бързи метаболизатори (49). Установено е, че този полиморфизъм променя връзката между приема на кафе и риска от инфаркт на миокарда (47) и хипертония (50). Повишен сърдечносъдов риск е демонстриран при бавните метаболизатори с увеличаване на чашите кафе, консумирани на ден, докато при бързите метаболизатори увеличаването на чашите кафе на ден или се свързва с по-нисък риск, или не е установена връзка.

Генът *FADS1* и полиморфизмът rs174537 G>T, участващи в метаболизма на ПНМК (полиненаситени мастни киселини): ПНМК играят роля в много физиологични процеси, включително регулиране на имунитета и възпалението, въздействие върху развитието и функцията на мозъка и очите, производството на енергия и поддържането на целостта на клетъчната мембрана. Следователно промените в метаболизма на ПНМК концентрацията в кръвта оказват влияние върху тези функции. През последните 75 години сме свидетели на драстична промяна в човешката диета. Съвременната западна диета претърпя промени в количеството и качеството на храната и те до голяма степен се дължат на технологичните промени в производството и преработката на храни, с добавянето на захари, рафинирани зърна и масла, транс мазнини, за да се осигурят висококалорични, вкусни храни (51). Има все повече доказателства, че много от тези промени са довели до увеличаване на затлъстяването, повишаването на локализирано и системно възпаление, което след това допринася за развитието на сърдечносъдови заболявания, диабет, рак, астма, алергии, ставни заболявания, кожни и храносмилателни разстройства, деменция, болест на Алцхаймер (52).

Генът *FADS1* е член на генното семейство на десатуразите на мастните киселини (*FADS*) и е една от

3-те десатурази на мастни киселини в този регион, като другите две са кодирани от *FADS2* и *FADS3*. Ензимите десатурази регулират мастните киселини чрез въвеждане на двойни връзки между определени въглеродни атоми. *FADS1* и *FADS2* кодират съответно ензимите с делта-5 и делта-6 десатуриращи активности, а *FADS3* не е добре изучен. Установено е, че вариациите в генния клъстер *FADS1* и *FADS2* засягат метаболизма на ПНМК и са свързани с промени в кръвните концентрации на дълговерижни ПНМК и холестерол. Пътят на метаболизиране на ПНМК е представен на фиг. 4. Той се състои от два паралелни и конкуриращи се пътя, пътя на омега-6 (n-6) и пътя на омега-3 (n-3). Омега-3 и омега-6 (ЛК) се конкурират в началото на пътя, като стъпките на десатурация се считат за ограничаващи скоростта стъпки, а *FADS1* и *FADS2* са два важни гена, които играят критична роля в това. Крайният етап на метаболизма на омега-6 МК е превръщането в арахидонова киселина, което се осъществява с помощта на *FADS1*. Впоследствие арахидоновата киселина може да се метаболизира чрез циклооксигеназа и липоксигеназа в ейкозаноиди като простагландини, тромбосани и левкотриени. От своя страна ейкозаноидите действат като локални хормони за стимулиране на остри и хронични възпаления при много заболявания, включително сърдечносъдови заболявания, астма и артрит (53).



Фиг. 4. Метаболизиране на ПНМК в организма

Линоловата киселина (n-6; ЛК) в началото на пътя на омега-6 и алфа линоленовата киселина (n-3; АЛК) в началото на пътя на омега-3, се превръщат в дълговерижни ПНМК чрез алтернативни стъпки на десатурация и удължаване с участието на два ензима десатурази на мастни киселини и ензима елонгаза. В началния етап на десатурация n-6 ЛК се превръща в гама линоленова киселина (ГЛК) и n-3 АЛК в сте-

аридонова киселина от ензима, кодиран от *FADS2*. След това ГЛК се удължава до дихомо- γ -линоленова киселина (ДГЛК), а АЛК до ейкозатренова киселина (ЕТК) чрез етап катализиран от елонгаза. Вторият етап на десатурация превръща ДГЛК в арахидонова киселина и ейкозатетраеновата (ЕТА) в ейкозапентаенова киселина (ЕРА) от ензима, кодиран от гена за десатураза на мастните киселини 1 (*FADS1*). ЕРА в крайна сметка се превръща в докозахексаенова киселина (ДХК).

Lemaitre et al. установяват, че ЕНП rs174537 G>T има най-голямо значение за активността на *FADS1*, а съответно и за метаболизма на ПНМК в арахидонова киселина, т. к. ТТ хомозиготи за този ЕНП са с по-ниски нива на арахидонова киселина от хомозиготи GG. Също така участниците в проучването с GG генотип са имали по-високи нива на LDL и общ холестерол отколкото хомозиготите по полиморфизма ТТ (54). Сходни резултати са установени и в други проучвания (55).

Генът *MTHFR* и полиморфизмите 677 C>T и 1298 A>C: 5-10-метилентетраhydrofolat редуктазата (*MTHFR*) е основен ензим в метаболизма на фолат и хомоцистеин (ХЦ). *MTHFR* катализира необратимата редукция на 5-10-МТНФ до 5-метилМТНФ, използвана при реметирането на ХЦ до метионин (56). Смята се, че най-честата причина за повишени нива на ХЦ е редуцираната функция на *MTHFR* поради носителство на С677Т полиморфизъм (rs1801133). Този полиморфизъм представлява замяна на цитозин с тимин в позиция 677, което води до промяна на аминокиселината аланин с валин в ензима (57). Този често срещан ЕНП на *MTHFR* допринася за хиперхомоцистеинемия, намалени нива на фолиева киселина и няколко заболявания, свързани със ССЗ (58). Ензимната активност на *MTHFR* е с 50–60% по-ниска при С677Т хомозиготни (ТТ) пациенти. Друг често срещан полиморфизъм е в позиция 1298 на *MTHFR* гена и представлява замяна на аденин с цитозин, което води до промяна на аминокиселина глутамат с аланин в ензима. Този ЕНП също води до намалена ензимна активност, макар и в по-лека степен от тази, причинена от С677Т полиморфизма. Други състояния със здравни рискове също се свързват с полиморфизми на метилентетраhydrofolat редуктазния ген и повишени нива на хомоцистеин в кръвта, включително дефицит на фолиева киселина, витамин В6, В12 и др.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Търсенето и характеризирането на гени за предразположеност към ССЗ подобрява възможността

за първична профилактика (превенция), лечение и подбор на необходими медикаменти. Така напредъкът в молекулярната генетика добавя генетични тестове към наличните инструменти за прогнозиране, диагностика и управление на ССЗ. И ако генетичното изследване не е част от настоящите алгоритми за стратификация на риска от ССЗ, то вероятно в близко бъдеще генотипирането ще стане част от клиничната практика, за да се подпомогне стратификацията на риска от ССЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Rigat, B., et al., An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*, 1990. 86(4): p. 1343-6.
2. Guo, D.F., et al., The angiotensin II type 1 receptor and receptor-associated proteins. *Cell Res*, 2001. 11(3): p. 165-80.
3. Costerousse, O., et al., Angiotensin I-converting enzyme in human circulating mononuclear cells: genetic polymorphism of expression in T-lymphocytes. *Biochem J*, 1993. 290 (Pt 1): p. 33-40.
4. Lindpaintner, K., et al., Absence of association or genetic linkage between the angiotensin-converting-enzyme gene and left ventricular mass. *N Engl J Med*, 1996. 334(16): p. 1023-8.
5. Lindpaintner, K., et al., A prospective evaluation of an angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and the risk of ischemic heart disease. *N Engl J Med*, 1995. 332(11): p. 706-11.
6. Castellano, M., et al., Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and arterial wall thickness in a general population. The Vobarno Study. *Circulation*, 1995. 91(11): p. 2721-4.
7. McLaughlin, K.J., et al., The role of genetic polymorphisms of angiotensin-converting enzyme in the progression of renal diseases. *Hypertension*, 1996. 28(5): p. 912-5.
8. Cambien, F., et al., Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*, 1992. 359(6396): p. 641-4.
9. Sayed-Tabatabaei, F.A., et al., Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and carotid artery wall thickness: a meta-analysis. *Stroke*, 2003. 34(7): p. 1634-9.
10. Srivastava, S., et al., Association of polymorphisms in angiotensin and aldosterone synthase genes of the renin-angiotensin-aldosterone system with high-altitude pulmonary edema. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2012. 13(1): p. 155-60.
11. Ilveskoski, E., et al., Age-dependent association of apolipoprotein E genotype with coronary and aortic atherosclerosis in middle-aged men: an autopsy study. *Circulation*, 1999. 100(6): p. 608-13.
12. Mahley, R.W., Y. Huang, and S.C. Rall, Jr., Pathogenesis of type III hyperlipoproteinemia (dysbetalipoproteinemia). Questions, quandaries, and paradoxes. *J Lipid Res*, 1999. 40(11): p. 1933-49.
13. Mahley, R.W., Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders. *J Mol Med (Berl)*, 2016. 94(7): p. 739-46.

14. Kataoka, S., et al., Apolipoprotein E polymorphism in American Indians and its relation to plasma lipoproteins and diabetes. The Strong Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1996. 16(8): p. 918-25.
15. Eichner, J.E., et al., Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 2002. 155(6): p. 487-95.
16. Lahoz, C., et al., Apolipoprotein E genotype and cardiovascular disease in the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*, 2001. 154(3): p. 529-37.
17. Bosse, Y., et al., Genome-wide linkage scan reveals multiple susceptibility loci influencing lipid and lipoprotein levels in the Quebec Family Study. *J Lipid Res*, 2004. 45(3): p. 419-26.
18. Zhang, T., et al., HDL-associated apoCIII plays an independent role in predicting postprandial hypertriglyceridemia. *Clin Biochem*, 2020. 79: p. 14-22.
19. Jong, M.C., M.H. Hofker, and L.M. Havekes, Role of ApoCs in lipoprotein metabolism: functional differences between ApoC1, ApoC2, and ApoC3. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1999. 19(3): p. 472-84.
20. Xu, S., et al., Apolipoproteins of HDL can directly mediate binding to the scavenger receptor SR-BI, an HDL receptor that mediates selective lipid uptake. *J Lipid Res*, 1997. 38(7): p. 1289-98.
21. Lin, B., et al., Association between apolipoprotein C3 Sst I, T-455C, C-482T and C1100T polymorphisms and risk of coronary heart disease. *BMJ Open*, 2014. 4(1): p. e004156.
22. Wei, J., et al., Characterization of a hypertriglyceridemic transgenic miniature pig model expressing human apolipoprotein CIII. *FEBS J*, 2012. 279(1): p. 91-9.
23. Wang, C.S., et al., Modulation of lipoprotein lipase activity by apolipoproteins. Effect of apolipoprotein C-III. *J Clin Invest*, 1985. 75(2): p. 384-90.
24. Abd El-Aziz, T.A., R.H. Mohamed, and R.M. Hashem, Association of lipoprotein lipase and apolipoprotein C-III genes polymorphism with acute myocardial infarction in diabetic patients. *Mol Cell Biochem*, 2011. 354(1-2): p. 141-50.
25. Song, Y., et al., Associations of the APOC3 rs5128 polymorphism with plasma APOC3 and lipid levels: a meta-analysis. *Lipids Health Dis*, 2015. 14: p. 32.
26. Tsenov, S, E. Grigorov, and V. Belcheva Unmet medical needs in high-risk cardiovascular patients with familial hypercholesterolemia. *J of IMAB*, 2021. 27(2): p. 3652-3657.
27. Tall, A.R., Plasma cholesteryl ester transfer protein. *J Lipid Res*, 1993. 34(8): p. 1255-74.
28. Barter, P.J., G.J. Hopkins, and G.D. Calvert, Transfers and exchanges of esterified cholesterol between plasma lipoproteins. *Biochem J*, 1982. 208(1): p. 1-7.
29. Goldberg, D.I., W.F. Beltz, and R.C. Pittman, Evaluation of pathways for the cellular uptake of high density lipoprotein cholesterol esters in rabbits. *J Clin Invest*, 1991. 87(1): p. 331-46.
30. Raposo, H.F., et al., Fibrates and fish oil, but not corn oil, up-regulate the expression of the cholesteryl ester transfer protein (CETP) gene. *J Nutr Biochem*, 2014. 25(6): p. 669-74.
31. Guo, S.X., et al., Associations of Cholesteryl Ester Transfer Protein TaqIB Polymorphism with the Composite Ischemic Cardiovascular Disease Risk and HDL-C Concentrations: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 2016. 13(9).
32. Vargas-Alarcon, G., et al., CETP and LCAT Gene Polymorphisms Are Associated with High-Density Lipoprotein Subclasses and Acute Coronary Syndrome. *Lipids*, 2018. 53(2): p. 157-166.
33. Anagnostopoulou, K.K., et al., Sex-associated effect of CETP and LPL polymorphisms on postprandial lipids in familial hypercholesterolaemia. *Lipids Health Dis*, 2009. 8: p. 24.
34. Wuni, R., et al., A Nutrigenetic Update on CETP Gene-Diet Interactions on Lipid-Related Outcomes. *Curr Atheroscler Rep*, 2022. 24(2): p. 119-132.
35. Mehlig, K., et al., CETP TaqIB genotype modifies the association between alcohol and coronary heart disease: the INTERGENE case-control study. *Alcohol*, 2014. 48(7): p. 695-700.
36. Otarod, J.K. and I.J. Goldberg, Lipoprotein lipase and its role in regulation of plasma lipoproteins and cardiac risk. *Curr Atheroscler Rep*, 2004. 6(5): p. 335-42.
37. Beisiegel, U., W. Weber, and G. Bengtsson-Olivecrona, Lipoprotein lipase enhances the binding of chylomicrons to low density lipoprotein receptor-related protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991. 88(19): p. 8342-6.
38. Burnett, J.R., A.J. Hooper, and R.A. Hegele, Familial Lipoprotein Lipase Deficiency, in *GeneReviews*(R), M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
39. Wittrup, H.H., A. Tybjaerg-Hansen, and B.G. Nordestgaard, Lipoprotein lipase mutations, plasma lipids and lipoproteins, and risk of ischemic heart disease. A meta-analysis. *Circulation*, 1999. 99(22): p. 2901-7.
40. Margaglione, M., et al., PAI-1 plasma levels in a general population without clinical evidence of atherosclerosis: relation to environmental and genetic determinants. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 1998. 18(4): p. 562-7.
41. Rip, J., et al., Lipoprotein lipase S447X: a naturally occurring gain-of-function mutation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006. 26(6): p. 1236-45.
42. Sagoo, G.S., et al., Seven lipoprotein lipase gene polymorphisms, lipid fractions, and coronary disease: a HuGE association review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*, 2008. 168(11): p. 1233-46.
43. Fulgoni, V.L., 3rd, D.R. Keast, and H.R. Lieberman, Trends in intake and sources of caffeine in the diets of US adults: 2001-2010. *Am J Clin Nutr*, 2015. 101(5): p. 1081-7.
44. O'Keefe, J.H., et al., Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(12): p. 1043-1051.
45. Rixen, N.P., G.A. Rongen, and P. Smits, Acute and long-term cardiovascular effects of coffee: implications for coronary heart disease. *Pharmacol Ther*, 2009. 121(2): p. 185-91.
46. Rasmussen, B.B., et al., The interindividual differences in the 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. *Pharmacogenetics*, 2002. 12(6): p. 473-8.
47. Cornelis, M.C., et al., Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA*, 2006. 295(10): p. 1135-41.
48. Sachse, C., et al., Functional significance of a C->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol*, 1999. 47(4): p. 445-9.
49. Cornelis, M.C., et al., Genome-wide association study of caffeine metabolites provides new insights to caffeine metabolism and dietary caffeine-consumption behavior. *Hum Mol Genet*, 2016. 25(24): p. 5472-5482.
50. Palatini, P., et al., Association of coffee consumption and CYP1A2 polymorphism with risk of impaired fasting glucose

- in hypertensive patients. *Eur J Epidemiol*, 2015. 30(3): p. 209-17.
51. Cordain, L., et al., Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr*, 2005. 81(2): p. 341-54.
52. Ferrante, A.W., Jr., Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *J Intern Med*, 2007. 262(4): p. 408-14.
53. Smith, W.L., The eicosanoids and their biochemical mechanisms of action. *Biochem J*, 1989. 259(2): p. 315-24.
54. Lemaitre, R.N., et al., Genetic loci associated with plasma phospholipid n-3 fatty acids: a meta-analysis of genome-wide association studies from the CHARGE Consortium. *PLoS Genet*, 2011. 7(7): p. e1002193.
55. Hong, S.H., et al., Association of polymorphisms in FADS gene with age-related changes in serum phospholipid polyunsaturated fatty acids and oxidative stress markers in middle-aged nonobese men. *Clin Interv Aging*, 2013. 8: p. 585-96.
56. Froese, D.S., et al., Mutation Update and Review of Severe Methylene-tetrahydrofolate Reductase Deficiency. *Hum Mutat*, 2016. 37(5): p. 427-38.
57. Goyette, P., et al., Human methylene-tetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA mapping and mutation identification. *Nat Genet*, 1994. 7(4): p. 551.
58. Rosenberg, N., et al., The frequent 5,10-methylene-tetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with a common haplotype in whites, Japanese, and Africans. *Am J Hum Genet*, 2002. 70(3): p. 758-62.

✉ **Адрес за кореспонденция:**
Гл. ас. д-р Олга Антонова, дб
Медицински факултет
Медицински университет – София
ул. „Здраве“ 2
София, 1431
e-mail: olga_antonova@medfac.mu-sofia.bg

ORCID: 0000-0003-3123-4830