Genetic Mutations that Cause Coronary Artery Disease

[*]Heidari M.M(Ph.D)[1]- Khatami M(Ph.D)[1]

[*]**Corresponding Email Address:** Department of Biology, Science School, Yazd University, Yazd, Iran
Email:heidarimm@yazd.ac.ir

Received: 15/Aug/2019 Revised: 24/Dec/2019 Accepted: 24/Mar/2020

Abstract

Coronary heart disease is the leading cause of death in industrialized societies. A wide range of clinical symptoms such as angina pectoris, myocardial infarction, and sudden cardiac death are visible in respective patients. The genetic basis and heritability of the disease has recently been identified by examining family lineages in patients. However, understanding the genetic causes of coronary artery disease due to the heterogeneity of clinical symptoms and the pathophysiological processes involved is very complex due to the interplay of genetic and environmental factors. This review article explains the heterogeneity factors involved in coronary artery disease for a better explanation of genetic studies which can lead to a better understanding of the inherited mechanisms of the disease. Such studies could reveal the association of common variants in candidate genes as well as the association of a large number of effective gene loci with the risk of coronary heart disease. Large-scale gene sequencing and applied studies provide a better understanding of the biological risk factors and help better understand the biology of the disease and provide valuable insights into new therapeutic approaches. In addition, such review studies make it possible to conduct genetic tests with a medical approach to identify subgroups of patients at risk for coronary artery disease and use them for prevention and treatment purposes.

Key words: Coronary Artery Disease/ Genetic Markers / Mutation

_____ Journal of Guilan University of Medical Sciences \ Volume 29, Issue 2, (No 114), Pages:59-76

Please cite this article as: Heidari M.M, Khatami M. Genetic Mutations that Cause Coronary Artery Diseas. J of Guilan University of Med Sci 2020; 29(2):59-76.

1. Department of Biology, Science School, Yazd University, Yazd, Iran

Extended Abstract

Introduction: Coronary artery disease (CAD) and myocardial infarction (MI) have been identified as the leading cause of death in developed countries (1, 2). Although the disease is commonly associated with risk factors such as smoking, sedentary lifestyle, and diet, it is strongly related to genetic predisposition. Based on demographic and sister-brother studies, it is estimated that 40-60% of the predisposition of CAD may be associated with genetic factors (3).

Detection of the genes involved in CAD: So far, most efforts have been focused on identifying familial patterns of disease and distinct genetic factors, including finding the genes involved in CAD. Sequencing of the human genome (completed in 2003), the rapid reduction of genotyping costs, and the sharing of data through international cooperation have played an important role in such efforts.

Family Studies: Careful family studies, by linkage analysis in families with early-onset CAD forms, provided the first opportunity to understand the causes of monogenic CAD. The inherited pattern of high cholesterol and premature CAD is called familial hypercholesterolemia (4, 5).

Evaluation of the candidate genes in which the mutation causes CAD includes the following mutations in the LDL receptor gene (LDLR) gene, mutations in the apolipoprotein B (ApoB) gene, and gain of function mutations in the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) (6-8).

Association studies for common variants: Although CAD has a specific inherited pattern of disease, it is a complex disorder. Genotype chips designed to identify most genetic variations between individuals are the cornerstones for association studies (CVAS) as well as genome-related studies (GWAS) (9-12). Since the identified variants are very common, it is possible to compare the frequency of each of these variants in patients and control individuals. The results of such assessments were yielded in several parts. First, the vast majority of these variants have an allele frequency of less than 5% in the population and were associated with a relatively low risk of CAD, generally accounting for 30-40% of CAD heredity. Second, most of these variants were outside the protein-coding area. Third, the identified genetic loci to date are associated with biological aspects of CAD risk (13).

Association studies for rare variations: High-scale genetic sequencing has reduced costs and provided the conditions for the rare variant association studies (RVAS). Such variants typically do not exist in microarray genotyping chips, because the chips are designed to detect only common variants in the population. In addition, rare variants do not occur frequently and; therefore, cannot be estimated in statistical tests. However, determining the complete sequence of genomes and total exons in a large number of patients can increase the validity of statistical tests for RVAS (14, 15).

Low-Density Lipoprotein Receptor (LDLR): In the body, the main and responsible receptor for removing LDL-C from blood circulation is hepatic LDLR. LDL-C binds to LDLR and forms the LDL-C / LDLR complex, which is inside the covered vesicles with the clathrin entered to the cell by endocytosis. After transfer to the cytoplasm, LDL-C is separated from LDLR and exposed to further degradation, and LDLR is rapidly returned to the cell surface. The LDL-C absorption mechanism by LDLR is a very specific process and is influenced by various genetic and environmental factors (16, 17).

Apolipoprotein B (ApoB): Larger ApoB lipoprotein particles may have lower atrogenic properties than smaller, denser LDL counterparts. Therefore, measurement of ApoB levels in LDL particles is a better prediction of atrogenesis than total serum ApoB levels, although not documented in all published studies, ApoB is thought to be a good marker of lipoprotein disorders. Also, previous studies show that ApoB blood levels serve as a better marker in patients with CVD than HDL-C and LDL-C (18-20).

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9): In the 1960s and 1970s, it was found that bioactive secretory proteins (hormones and enzymes) were initially made as inactive precursors and became active products after limited proteolytic digestion. This explanation suggests that the conversion of an inactive precursor to a functional product is done by a special group of proteases called proprotein convertase. Binding of PCSK9 to LDLR destroys this receptor, resulting in increased LDL-C and increased risk of atherosclerosis. As a result, PCSK9 emerged as a promising treatment strategy for the treatment of hypocholesterolemia and atherosclerosis (21-23).

Ionic channels: Coronary blood flow disorder can lead to CAD. Ionic channels are a major factor in the regulatory mechanism, and some specific variants in ion channel encoding genes may affect coronary blood flow. Polymorphism in the ion channel genes is also known to be one of the leading causes of diabetes, which is among the strongest risk factors for cardiovascular diseases. Examination of the clinical effects of these SNPs has shown that polymorphism in the nitric oxide synthase gene (NOS3), which encodes endothelial NOS (eNOS), is associated with ischemic heart disease (24, 25).

GWAS and CAD analysis: To detect gene loci responsible for atherosclerosis, large-scale genome-wide association studies (GWAS) are being performed. GWAS analysis allows the exact genotype to detect up to 1 million SNPs simultaneously (26). It seems that

the genetic risk of CAD is more associated with the number of hereditary risk variants than with the strength of each genetic variant alone. However, most of the SNPs identified by GWAS are not in coding exons, and the main mechanisms of this association are less obvious (27).

Pharmacogenomics: Pharmacogenomics includes the study of the effect of genetic diversity on drug response and the use of genetic data to facilitate the study of the efficacy and safety of drug therapies. Genetic differences in response to a drug may reflect a variation in the dose of the drug in the target recipient (pharmacokinetics) or a variation in the target of drug that results in different responses to drug-equivalent concentrations (pharmacodynamics). Many pharmacogenomic interactions with cardiovascular agents have been investigated, such as statins, clopidogrel, and warfarin (28, 29).

Conclusion: Given the complex genetic background of coronary artery disease, it makes sense to examine family history in early medical evaluation. The large-scale genomic studies and the identification of several genetic predisposing sites to CAD have made it possible to understand the main and non-primary risk factors and identify new biological mechanisms in the pathogenesis of coronary atherosclerosis.

References

1.Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2095-128.

2.Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2019;139(10):e56-e528.

3.Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen NL, Marenberg ME, Yashin AI, De Faire U. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. Journal of internal medicine. 2002;252(3):247-54.

4.Yamamoto A, Matsuzawa Y, Yokoyama S, Funahashi T, Yamamura T, Kishino B. Effects of probucol on xanthomata regression in familial hypercholesterolemia. The American journal of cardiology. 1986;57(16):29H-35H.

5.Lehrman MA, Schneider WJ, Sudhof TC, Brown MS, Goldstein JL, Russell DW. Mutation in LDL receptor: Alu-Alu recombination deletes exons encoding transmembrane and cytoplasmic domains. Science. 1985;227(4683):140-6.

6.Heidari MM, Khatami M, Hadadzadeh M, Kazemi M, Mahamed S, Malekzadeh P, et al. Polymorphisms in NOS3, MTHFR, APOB and TNF-alpha Genes and Risk of Coronary Atherosclerotic Lesions in Iranian Patients. Research in cardiovascular medicine. 2016;5(1):e29134.

7.Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nature genetics. 2003;34(2):154-6.

8.Lutjohann D. [Sitosterolemia (phytosterolemia)]. Der Internist. 2019;60(8):871-7.

9.Zuk O, Schaffner SF, Samocha K, Do R, Hechter E, Kathiresan S, et al. Searching for missing heritability: designing rare variant association studies. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2014;111(4):E455-64.

10.Heidari MM, Hadadzadeh M, Fallahzadeh H. Development of One-Step Tetra-primer ARMS-PCR for Simultaneous Detection of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) I/D and rs4343 Gene Polymorphisms and the Correlation with CAD Patients. Avicenna journal of medical biotechnology. 2019;11(1):118-23.

11.Khatami M, Heidari MM, Hadadzadeh M, Scheiber-Mojdehkar B, Bitaraf Sani M, Houshmand M. Simultaneous Genotyping of the rs4762 and rs699 Polymorphisms in Angiotensinogen Gene and Correlation with Iranian CAD Patients with Novel Hexa-primer ARMS-PCR. Iranian journal of public health. 2017;46(6):811-9.

12.Khatami M, Heidari MM, Soheilyfar S. Common rs5918 (PlA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease. Archives of medical sciences Atherosclerotic diseases. 2016;1(1):e9-e15.

13.Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. Nature genetics. 2015;47(10):1121-30.

14.Heidari MM, Derakhshani M, Sedighi F, Foruzan-Nia SK. Mutation Analysis of the Mitochondrial tRNA Genes in Iranian Coronary Atherosclerosis Patients. Iranian journal of public health. 2017;46(10):1379-85.

15.Lee S, Abecasis GR, Boehnke M, Lin X. Rare-variant association analysis: study designs and statistical tests. American journal of human genetics. 2014;95(1):5-23.

16.Rudenko G, Henry L, Henderson K, Ichtchenko K, Brown MS, Goldstein JL, et al. Structure of the LDL receptor extracellular domain at endosomal pH. Science. 2002;298(5602):2353-8.

17.Malo J, Parajuli A, Walker SW. PCSK9: from molecular biology to clinical applications. Annals of clinical biochemistry. 2019:4563219864379.

18.Kaneva AM, Potolitsyna NN, Bojko ER, Odland JO. The apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio as a potential marker of plasma atherogenicity. Disease markers. 2015;2015:591454.

19.Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, Csako G, Devaraj S, Hoefner DM, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. Clinical chemistry. 2009;55(3):407-19.

20.Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, Aubin F, Rattier S, Foucher C, et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). Circulation. 2003;107(13):1733-7.

21.Katsiki N, Giannoukas AD, Athyros VG, Mikhailidis DP. Lipid-lowering treatment in peripheral artery disease. Current opinion in pharmacology. 2018;39:19-26.

22.Seidah NG, Chretien M. Proprotein and prohormone convertases of the subtilisin family Recent developments and future perspectives. Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 1992;3(4):133-40.

23.El Khoury P, Elbitar S, Ghaleb Y, Khalil YA, Varret M, Boileau C, et al. PCSK9 Mutations in Familial Hypercholesterolemia: from a Groundbreaking Discovery to Anti-PCSK9 Therapies. Current atherosclerosis reports. 2017;19(12):49.

24.Fedele F, Mancone M, Chilian WM, Severino P, Canali E, Logan S, et al. Role of genetic polymorphisms of ion channels in the pathophysiology of coronary microvascular dysfunction and ischemic heart disease. Basic research in cardiology. 2013;108(6):387.

25.Qi L, Parast L, Cai T, Powers C, Gervino EV, Hauser TH, et al. Genetic susceptibility to coronary heart disease in type 2 diabetes: 3 independent studies. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(25):2675-82.

26.Vargas JD, Manichaikul A, Wang XQ, Rich SS, Rotter JI, Post WS, et al. Common genetic variants and subclinical atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis. 2016;245:230-6.

27.Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. The New England journal of medicine. 2007;357(5):443-53.

28.Medina MW, Gao F, Ruan W, Rotter JI, Krauss RM. Alternative splicing of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase is associated with plasma low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin. Circulation. 2008;118(4):355-62.

29.Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2016;152(5):1243-75.

مروری بر جهش‌های ژنتیکی عامل بیماری‌های رگ های کرونری قلبی

*دکتر محمد مهدی حیدری(Ph.D)[1] – دکتر مهری خاتمی(Ph.D)[1]

*نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، پردیس علوم، دانشگاه یزد،ایران

پست الکترونیک: Heidarimm@yazd.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۵/۲٤ تاریخ ارسال جهت اصلاح: ۹۸/۱۰/۳ تاریخ پذیرش: ۹۹/۱/۵

چکیده

مقدمه: بیماری های عروق کرونری عامل اصلی مرگ و میر در جوامع صنعتی هستند. طیف گسترده‌ای از نشانه‌های بالینی مانند آنژین صدری، انفارکتوس میوکارد و مرگ ناگهانی قلبی در بیماران دیده می‌شود. به تازگی با بررسی شجره های خانوادگی در بیماران، پایه ژنتیکی و وراثت‌پذیری این بیماری شناسایی شده است. با این وجود درک علل ژنتیکی بیماری های عروق کرونری به دلیل ناهمگونی علایم بالینی و فرآیندهای پاتوفیزیولوژی درگیر بسیار پیچیده است که دلیل آن تعامل فاکتورهای ژنتیکی و محیطی است. این مقاله مروری، هتروژنیسیتی دخیل در بروز بیماری های عروق کرونری را برای درک بهتر مطالعات ژنتیکی، توضیح می دهد و منجر به فهم بهتر مکانیسم‌های توارثی بیماری خواهد شد. چنین مطالعاتی می‌تواند همراهی واریانت‌های شایع در ژن‌های کاندید و همچنین، ارتباط تعداد زیادی از جایگاه‌های ژنی موثر را با خطر بیماری‌های کرونری آشکار کند. تعیین توالی ژنی در مقیاس زیاد و مطالعات کاربردی، درک بهتر عوامل خطرساز زیستی را فراهم می‌کند و باعث فهم دقیق بیولوژی بیماری شده و در ارائه روش‌های درمانی جدید کمک بسزایی خواهد کرد. افزون بر این، چنین مطالعات مروری سبب می‌شوند تا آزمایش‌های ژنتیکی با رویکرد پزشکی بتوانند در تشخیص زیر گروه‌های بیماران در معرض خطر بیماری عروق کرونر مناسب باشند و در فرایندهای پیشگیری یا درمان بکار روند.

کلید واژه‌ها: بیماری سرخرگ کرونر /بیومارکرهای ژنتیکی / جهش

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره ۲۹ شماره ۲(پی‌درپی ۱۱٤)، صفحات: ۷٦-۵۹

مقدمه

بیماری عروق کرونر (CAD)[1] و انفارکتوس میوکارد (MI)[2] به عنوان علت اصلی مرگ و میر در کشورهای توسعه‌یافته شناسایی‌شده است (۱, ۲). گرچه معمولا این بیماری با عوامل خطری مانند سیگار کشیدن، کم تحرکی و نوع رژیم غذایی همراه است ولی به شدت با زمینه ژنتیکی مرتبط است. بر اساس مطالعات جمعیتی و خواهر- برادری[3] برآورد شده‌است که ٤۰-٦۰٪ استعداد به CAD می‌تواند به عوامل ژنتیکی مربوط باشد (۳).

شناسایی نشانگرهای ژنتیکی[4] در حال حاضر باعث می‌شود تشخیص استعداد ژنتیکی برای CAD آسان تر شود. اندازه-گیری چنین نشانگرهایی برای غربالگری افراد در معرض خطر زیاد در اوایل زندگی مناسب است. همچنین، بر خلاف نشانگرهای زیستی موجود در گردش خون مثل کلسترول و تری گلیسیرید، نشانگرهای ژنتیکی تغییرپذیر نیستند(شکل ۱). بنابراین، غربالگری آنها می‌تواند راهکارهای پیشگیرانه بهتری فراهم آورد. با توجه به این که تغییر اولیه در عوامل خطرساز می‌تواند باعث مهار بیماری شود، منطقی است که تنوع ژنتیکی مرتبط با عوامل خطر مانند فشار خون و میزان چربی خون باید ارزیابی شود(٤ و ۵). اهمیت این موضوع از این جهت است که درک ما را از اثر عوامل ژنتیکی و همچنین، اپی ژنتیکی در آغاز و گسترش نارسایی‌های قلبی افزایش می-دهد.

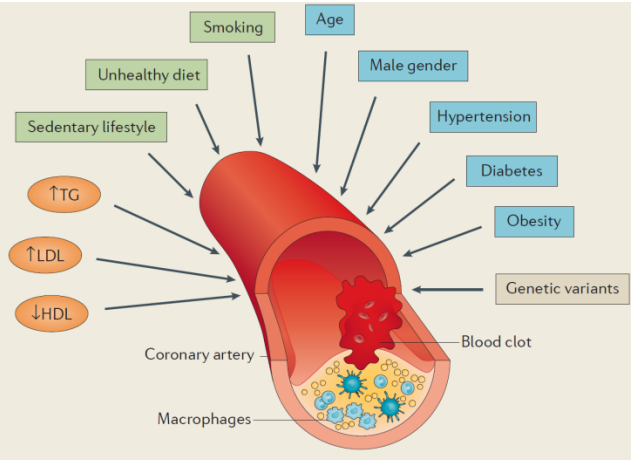
امروزه چندین شرکت تجاری پنل‌های ژنتیکی را برای بیماری‌های شایع، مانند آترواسکلروز، ارائه می‌دهند. با این حال، کاربرد راستین این آزمایش‌ها موضوع بحث است. ما انتظار داریم که الگوهای پیش‌بینی‌کننده خطر بیماری شامل پارامترهای ژنتیکی و بیومارکرهای بالینی ارائه شوند تا برآورد قابل اعتمادتری از خطر ابتلای به بیماری‌های قلبی عروقی فراهم ساخته و توجیه مناسبی برای اقدام پیشگیرانه در افراد در معرض خطر فراهم سازند.

نخستین گزارش در سال ۲۰۰۷، بر اساس مطالعات همراهی ژنتیکی ارائه شد. در این مطالعه کمابیش ٦۰ نوع واریانت ژنتیکی که ارتباط نیرومند با خطر CAD داشتند، شناسایی

[1] - Coronary Artery Disease
[2] - Myocardial infarction (MI)
[3] - sibling studies
[4] - Genetic Markers

۱.گروه زیست شناسی، پردیس علوم، دانشگاه یزد،ایران

شده‌است(٦). مطالعات تعیین توالی واریانت‌های نادر در چندین مورد به توسعه راهبردهای جدید درمانی کمک کرده است. وجود بانک‌های زیستی بزرگ دربرگیرنده اطلاعات ژنتیکی و بالینی باعث می‌شود ارزیابی درستی از ارتباط یک واریانت ویژه و گستره وسیعی از بیماری های انسان بدست آید. این مقاله مروری به بررسی عوامل ژنتیکی بیماری‌های عروق کرونر شامل اشکال مندلی و اشکال چندعاملی شایع و پیچیده بیماری می‌پردازد.



شکل ۱: پاتوفیزیولوژی علت شناسی بیماری عروق کرونری. عوامل متعددی در بروز بیماری دخالت دارد مانند: واریانت‌ها و تغییر ژنتیکی، چاقی، دیابت، افزایش فشار خون، جنس، سن، استعمال دخانیات، رژیم غذایی نامناسب، سبک زندگی و چربی خون بالا.

کشف ژن‌های درگیر در CAD

تاکنون بیشتر تلاش‌ها برای تشخیص الگوهای خانوادگی بیماری و کشف عوامل ژنتیکی مجزای شامل یافتن ژن‌های درگیر در بیماری CAD متمرکز بوده است. توالی‌یابی ژنوم انسان (که در سال ۲۰۰۳ تکمیل شد)، کاهش پرشتاب هزینه-های تعیین ژنوتیپ و به اشتراک‌گذاری داده ها از راه همکاری‌های فرامرزی نقش مهمی در این تلاش‌ها داشتند.

مطالعات خانوادگی[5]

مطالعات دقیق خانوادگی از راه واکاوی پیوستگی در خانواده-هایی که اشکال CAD با شروع زودرس داشتند، اولین فرصت برای درک علل CAD تک‌ژنی را فراهم آورد. الگوی وراثتی افزایش کلسترول و CAD پیش از موعد را هیپرکلسترولمی خانوادگی[6] می‌نامند. این بیماری نخست در شش بیمار دچار گزانتوم (گره‌های پوستی بازتاب دهنده رسوب کلسترول بیش از اندازه) در سال ۱۹۳۸ توصیف شد (۷). در سال ۱۹۸۵، حذف ۵ کیلو بازی شامل ژن LDLR (ژن کدگذاری گیرنده لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL)) در یک بیمار دچار هیپرکلسترولمی خانوادگی و مادرش شناسایی شد. این مطالعه برای نخستین بار نشان داد که کاستی مولکولی در یک ژن می‌تواند عامل خطر CAD باشد. نقص گیرنده جذب کبدی LDL باعث افزایش میزان کلسترول جریان خون و بروز CAD پیش از موعد می‌شود(۸).

مطالعات خانوادگی مشابهی جهش در ژن APOB (که آپولیپوپروتئین B را رمزگذاری می کند) و جهش‌های بدست آوردن عملکرد در ژن PCSK9 (که پروپروتئین کونورتاز سوپتیلیسین/کسین نوع ۹ رمزگذاری می‌کند) را به عنوان علت دیگر هیپرکلسترولمی خانوادگی معرفی کرده‌اند؛ جهش در APOBو PCSK9 به ترتیب باعث پیشگیری از پیوند ذرات LDL به LDLR ها و جذب و کاتابولیسم LDL می شود. هیپرکلسترولمی نوع اتوزومال مغلوب با جهش های خنثی در ژن هایی کدکننده پروتئین سازگارکننده LDLRAP1 نوع۱[7] و کاست متصل شونده به ATP عضو زیر خانواده گروه ۵ (ABCG5) یا[8] ABCG8 همراهند (۹و ۱۰).

از دیگر اشکال مندلی هیپرکلسترولمی می‌توان از سیتواسترولمی[9] نام برد که به‌صورت اتوزوم مغلوب به ارث می‌رسد و به علت نقص در ژن‌های کدکننده پروتئین های انتقال دهنده کاست اتصال به ATP (ABC) است که در متابولیسم استرول گیاهی دخالت دارد. نشانه‌های بیماری بسیار شبیه FH است و به CAD می‌انجامد. برعکس FH، بیماری به‌علت بالارفتن میزان استرول گیاهی است درحالی که میزان کلسترول نرمال است(۱۱و ۱۲).

استفاده از مطالعات خانوادگی برای شناسایی عوامل تک‌ژنی CAD به غیر از هیپرکلسترولمی خانوادگی دشوار است. تجزیه و تحلیل ۲۰۰۳ خانواده بزرگ، ناحیه کروموزومی 15q26 را به عنوان یک عامل اشکال اتوزومال غالب CAD

[5] - Family studies
[6] - Familial Hypercholesterolemia
[7] - LDLR adaptor protein 1 (*LDLRAP1*)
[8] - ATP-binding cassette sub-family G member 5 (*ABCG5*) or *ABCG8*
[9] - Sitosterolemia

آشکار کرد. مطالعه دقیق خانواده هایی با فنوتیپ های شدید (به عنوان نمونه، آغاز CAD در سن جوانی) هنوز هم در کشف ژن سودمند است(۱۳).

بررسی ژن‌های کاندیدی که جهش در آنها باعث FH و در نتیجه CAD می‌شود دربردارنده موارد زیر است: جهش در ژن رسپتور LDL (LDLR)[10]، جهش در ژن آپولیپوپروتئین B (ApoB)[11]، جهش بدست آوردن کارکرد پروپروتئین کنورتاز سوبتیلیزین/کسین نوع ۹ (PCSK9)[12] و کاست متصل شونده به ATP زیر خانواده G (ABCG) عضو ۵ (ABCG5) یا عضو ۸(ABCG8) (جدول ۱) (۹-۱۱, ۱٤).

جدول ۱: ژن های اصلی درگیر در بیماری هیپرکلسترولمیا که باعث بیماری CAD می شود.

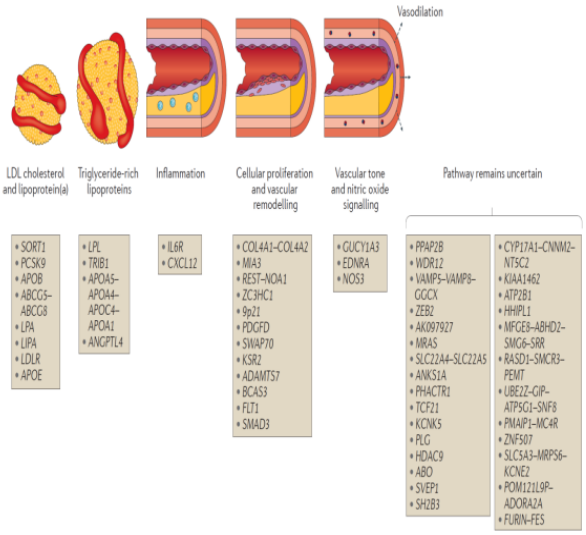
بیماری	ژن	الگوی وراثت	نقص‌متابولیکی
هیپرکلسترولمیای خانوادگی	LDLR	اتوزومال غالب	کاهش حذف LDL
	APOB	اتوزومال غالب	
	PCSK9	اتوزومال غالب	
هیپرکلسترولمیای اتوزومال مغلوب	LDLRAP1	اتوزومال مغلوب	کاهش حذف LDL
سیتواسترولمی	ABCG5	اتوزومال مغلوب	کاهش حذف استرول های گیاهی
	ABCG8	اتوزومال مغلوب	

مطالعات همراهی واریانت های شایع به رغم این‌که بیماری CAD الگوی وراثتی مندلی را نشان می دهد ولی یک اختلال پیچیده و شایع است. تراشه های ژنوتیپ طراحی شده برای شناسایی بیشتر تنوع ژنتیکی بین افراد، پایه‌ای برای مطالعات همراهی واریانت‌های مشترک[13](CVAS) و همچنین، به عنوان مطالعات مرتبط با ژنوم (GWAS)[14] است. چون واریانت‌های شناسایی شده، بسیار شایعند امکان مقایسه فراوانی هر یک از این واریانت‌ها در بیماران و افراد کنترل وجود دارد (۱۵). یک تعریف عملی از "مشترک[15]"، واریانتی با فراوانی‌آلل بیش‌از ۰/۵٪(یک حامل در۱۰۰ نفر) است (۱٦).

نخستین CVAS برای CAD در سال ۲۰۰۷ منتشر شد، در این پژوهش سه گروه مستقل، واریانت های مشترکی را در جایگاه 9p21 گزارش کردند که با ۳۰ درصد افزایش خطر CAD مرتبط بود (۱۷, ۱۸). مطالعات پسین تکرار این یافته‌ها را در دیگر فنوتیپ‌های رگی، مانند آترواسکلروز کاروتید، بیماری شریان محیطی و سکته تایید کرد (۱۹-۲۱). شواهد نخست نشان می دهد که واریانت های خطرساز در جایگاه 9p21، بیان RNA ی غیر کد کننده ANRIL را تغییر داده، بنابراین، فعالیت دو مهارکننده های کیناز وابسته به سیکلین (CDKN2A و CDKN2B) را که در تنظیم چرخه سلولی و تکثیر سلولی نقش دارند، تغییر می‌کند(۲۲). از سال ۲۰۰۷، برای جستجوی عوامل ژنتیکی CAD تعداد زیادی نمونه بررسی و کمابیش ٦۰ جایگاه ژنتیکی شناسایی شد (۲۳, ۲٤). نتایج این تجربه جمعی، چندین نتیجه بدست داد نخست این که بیشتر نزدیک به اتفاق این واریانت‌ها فراوانی آلل کمتر از ۵٪ در جمعیت داشته و با افزایش کمابیش کم ریسک بیماری CAD همراه بودند و به طورکلی ۳۰-٤۰٪ از وراثت پذیری CAD را توضیح می دهد. دوم آن که بیشتر این واریانت ها در خارج از ناحیه کد کننده پروتئین بودند. سوم این که جایگاه های ژنتیکی که تا به امروز شناسایی شده اند، با جنبه-های زیستی خطر CAD همراهند(شکل ۲).

[10] - LDL receptor (LDLR)
[11] - apolipoprotein B (ApoB)
[12] - proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)
[13] - common variant association studies (CVAS)
[14] - genome-wide association studies (GWAS)

[15] - Common



شکل ۲: مسیرهای فیزیولوژیکی مربوط به جایگاه های ژنی که با بیماری عروق کرونری همراه هستند (۲۳).

تقریبا ۲۰٪ از این جایگاه‌ها در نزدیکی ژن‌هایی با نقش‌های شناخته شده در متابولیسم LDL ها، لیپوپروتئین‌های سرشار از تری‌گلیسیرید (TRLs) یا لیپوپروتئین (a) (ذره LDL تغییریافته که توسط LPA کد می‌شود) قرار دارند. این یافته‌ها نقش کلیدی این مسیرها را در توسعه CAD تقویت می‌کند. افزون براین ۵ تا ۱۰٪ جایگاه‌های ژنی نیز مربوط به فشار خون، یک عامل خطر شناخته شده در بیماری CAD است. به عنوان مثال، پلی مورفیسم های ژنی گوانیلات سیکلاز ۱[16] الفا ۳ (GUCY1A3) و نیتریک اکسید سنتاز ۳(NOS3)، سیستم رنین- آنژیوتانسین آلدسترون است که شامل آنزیم های مبدل آنژیوتنسین (ACE) هستند که رسپتور نوع ۱ آنژیوتنسین II (AGTR1)، آنژیوتنسینوژن (AGT)، تنظیم کننده های کلیدی اندازه عروق و تجمع پلاکت است(۲۵-۲۷).

مطالعات همراهی واریانت های نادر[17]

تعیین توالی ژنتیکی در مقیاس زیاد هزینه ها را کاهش داده و شرایط برای مطالعات همراهی واریانت های نادر (RVAS)[18] را فراهم آورده است. چنین واریانت هایی نوعاً در چیپ‌های تعیین ژنوتایپ میکروواری وجود ندارند. توضیح آن‌که این چیپ‌ها طوری طراحی شده‌اند که تنها واریانت های شایع در جمعیت را شناسایی می‌کنند. علاوه براین، واریانت‌های نادر با فراوانی زیاد رخ نمی‌دهند و در نتیجه نمی‌توان در آزمون‌های آماری همراهی مورد بررسی قرار گیرند. اما انجام تعیین توالی کامل ژنوم و کل اگزون‌ها[19] در تعداد زیاد افراد بیمار اعتبار آزمون‌های آماری را برای RVAS افزایش می‌دهد(۲۸). مطالعات اخیر دست کم ۹ ژن را شناسایی کرده‌است که تجمع جهش‌های نادر، خطر ابتلای به CAD را تغییر می‌دهد. در یک مطالعه تعیین توالی کل اگزون که در تقریباً ۵۰۰۰ نفر شامل بیماران CAD و افراد سالم انجام شد، به‌طور تعجب برانگیزی نشان داد که موتاسیون‌های مضر در ژن LDLR با افزایش چهار برابری خطر ابتلای به CAD همراه است و نزدیک ۲٪ بیماران CAD با شروع زودرس نیز دارای جهش بودند. جهش بعدی که شناسایی شد جهش های غیر فعال کننده در ژن PCSK9 بود(۲۹). در برابر جهش‌های بدست آوردن کارکرد[20] که در هیپرکلسترولمی دیده شده، جهش‌هایی که در این ژن شناسایی شدند در ۲٪ بیماران با منشا افریقایی دیده شده‌اند(۳۰). ناقلان این دو جهش اساساً کلسترول LDL پایین‌تری داشته و احتمال خطر کمتری برای بیمار دارند.

با توجه به این‌که میتوکندری یکی از اندامک‌های مهم در تولید انرژی و متابولیت‌های ضروری سلول است و کاستی-های ژنوم میتوکندری باعث اختلال عملکرد میتوکندری و به پیروی از آن سلول‌های قلبی می‌شود، بررسی تغییر DNA میتوکندری می‌تواند باعث روشن شدن برخی از جنبه‌های بیماری CAD شود(۳۱, ۳۲).

گیرنده لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDLR)[21]

در بدن، گیرنده اصلی مسئول زدایش LDL-C از گردش خون LDLR کبدی است. LDL-C به LDLR پیوند شده و تشکیل گردآور LDL-C / LDLR می‌دهد که در داخل وزیکول‌های پوشیده شده با کلاترین به داخل سلول اندوسیتوز می‌شود (۳۳). پس از انتقال به سیتوپلاسم، LDL-C از LDLR جدا می‌شود و در معرض تخریب بیشتر قرار می‌گیرد و LDLR نیز به سرعت به سطح سلول باز می‌گردد. مکانیزم جذب LDL-C توسط LDLR فرآیند بسیار ویژه‌ای است و تحت تأثیر عوامل

[16] - Guanylate cyclase 1
[17] - Rare variant association studies
[18] - Rare variant association studies (RVAS)
[19] - Whole-exome And whole-genome sequencing
[20] - Gain-of-function mutations
[21] - Low-Density Lipoprotein Receptor (LDLR)

ژنتیکی و محیطی مختلف قرار دارد. بیماری FH می‌تواند ناشی از جهش در ژن LDLR باشد. جهش‌های متعددی در ژن LDLR وجود دارد که منجر به شدت یا ضعف علائم FH می‌شود، از جمله این جهش‌هایی است که بر ساخت LDLR در شبکه آندوپلاسمی تأثیر می‌گذارد، جهش‌هایی که انتقال مناسب LDLR را به دستگاه گلژی غیرفعال می‌کند، جهش-هایی که از اتصال LDL- C به LDLR جلوگیری می‌کند و جهش‌هایی که از بازیافت مناسب LDLR جلوگیری می‌کنند. علاوه بر این، PCSK9 به طور غیر مستقیم سطح LDL-C در خون را با اتصال به فاکتور رشد اپی درمال (EGF-A) در کبد هماهنگ می‌کند که منجر به آندوسیتوز و ویرانی LDLR می-شود (۳۴-۳۶).

آپولیپوپروتئین B (ApoB)

پروتئین ApoB یکی از اجزای اصلی ساختاری تمام ذرات لیپوپروتئین آتروژنی یا بالقوه آتروژنیک مانند شیلومیکرون‌ها، لیپوپروتئین با چگالی کم (VLDL)، لیپوپروتئین با چگالی متوسط (IDL)، LDL و لیپوپروتئین (a) ((Lp (a)) است (۳۷). غلظت ذرات آتروژنیک با اندازه‌گیری میزان پلاسمایی این آپولیپوپروتئین، با دقت می‌توان تخمین زد. ApoB بدون این‌که تغییری در آن ایجاد شود به لیپوپروتئین‌ها متصل می-شود (۳۸). بنابراین، افزایش غلظت ApoB پلاسما یک عامل خطر مهم یا پیش‌بینی کننده CAD است. بیشتر ApoB پلاسما به LDL متصل است، که باعث می‌شود اندازه گیری ApoB شاخص مناسبی برای تعیین غلظت ذرات LDL باشد (۳۹). ذرات لیپوپروتئین ApoB بزرگ‌تر ممکن است نسبت به ذرات کوچک‌تر و چگال‌تر LDL خاصیت آتروژنیک کمتری داشته باشد. بنابراین، اندازه‌گیری سطح ApoB در ذرات LDL پیش بینی بهتر آتروژنز نسبت به کل سطح ApoB سرم بدست می دهد گرچه این موضوع در همه مطالعات منتشر شده مستند نشده‌است ولی گمان می‌رود که ApoB نشانگر مناسبی برای اختلال لیپوپروتئینی باشد(۴۰). پژوهش‌ها نشان می‌دهد که سطح خونی ApoB در بیماران CVD شاخص بهتری نسبت به HDL-C و LDL-C است.

ApoB در پلاسما در دو ایزوفرم اصلی وجود دارد، ApoB-48 و ApoB-100. Apo-48 که به طور انحصاری در روده است و Apo-100 نیز در کبد یافت می‌شود(۴۱). اشکال روده‌ای و کبدی ApoB توسط یک ژن رمزگذاری می‌شوند که mRNA روده طول بزرگ‌تری دارد(۴۲). ApoB-100 آپولیپوپروتئین ساختاری غالب در LDL است که به LDLR متصل و باعث جذب LDL-C کبدی می‌شود. بنابراین، انتظار می‌رود که جهش در ApoB و LDLR بر سطح کلسترول تاثیر بگذارد و منجر به هیپرکلسترولمی و پیشرفت بیماری های قلبی عروقی شود(۴۳).

پروپروتئین کنورتاز سوبتیلیسین/کزین نوع ۹ (PCSK9)

PCSK9 یک میانجیگر مهم سطح LDLR و LDL-C پلاسما است (۴۴). PCSK9 منجر به کاهش چشمگیر LDL-C در انسان می‌شود و از ابتلای به CAD محافظت می‌کند(۴۵). در دهه ۱۹۶۰ و ۱۹۷۰، نشان داده شد که پروتئین‌های ترشحی زیست‌فعال (هورمون‌ها و آنزیم‌ها) نخست به عنوان پیش-سازهای غیرفعال ساخته می‌شوند و پس از هضم پروتئولیزی محدود، به فرآورده‌های فعال تبدیل می‌شوند(۴۶). این توضیح این مفهوم را ارائه می‌دهد که تبدیل یک پیش‌ماده غیرفعال به محصول عملکردی توسط گروه خاصی از پروتئازها به نام کانورتازهای پروپروتئین[22] انجام می‌شود. اتصال PCSK9 به LDLR باعث تخریب این رسپتور شده و در نتیجه منجر به افزایش LDL-C و نیز افزایش خطر آترواسکلروز می‌شود. در نتیجه، PCSK9 به عنوان یک استراتژی درمانی نوید دهنده در درمان هیپوکلسترولمی و آترواسکلروز ظاهر شد.

ژنی که PCSK9 را رمزگذاری می‌کند بر کروموزوم ۱ واقع شده و عضوی از خانواده پروپروتئین کنورتاز شبه سوبتیلیزین را رمزگذاری می‌کند که پروتئین‌های دیگر را فعال می‌کند و ناحیه رمزگذاری آن از ۱۳ اگزون تشکیل شده است (۴۷). افراد دارای جهش در ژن‌های ApoB و LDLR ممکن است دچار هیپرکلسترولمی شوند، همچنین، افرادی که دارای جهش در ژن‌های انتقال دهنده‌های کاست متصل شوند به ATP (ABCG5-ABCG8) و ژنی به نام PCSK9 است که پروتئین آداپتور LDLR را رمزگذاری می‌کند. جهش در PSCK9 در ابتدا در خانواده افرادی که به FH مبتلا بودند شناسایی شد(۱۰).

[22] - Proprotein convertase

پروتئین آداپتور LDLR نوع ۱ (LDLRAP1)[23]

هیپرکلسترولمی اتوزومی مغلوب اختلالی بسیار نادر(بیشتر در ایتالیایی‌ها) و ناشی از جهش در ژن LDLRAP1 است. LDLRAP1 پروتئین درگیر در تنظیم LDLR را رمزگذاری می‌کند (٤٨). این پروتئین آداپتور حاوی دُمین اتصال به فسفوتیروزین (PTB) است که در تشخیص و اتصال به تیروزین حفاظت شده موتیف فسفوریلاسیون (Asn-Pro-X-Tyr) دخالت دارد که در آن X هر اسیدآمینه‌ای است (NPXY موتیف) و در گیرنده‌های غشایی، از جمله LDLR یافت می‌شود(٤٩). نقص در LDLRAP1 ناشی از جهش‌های ژن مربوطه، منجر به جذب ناقص LDL توسط هپاتوسیت‌ها شده و منجر به هیپرکلسترولمی می‌شود. بر خلاف بیماران مبتلا با ژنوتیپ هموزیگوت، تظاهر بالینی در بیماران با ژنوتیپ هتروزیگوت بیشتر سطح کلسترول نرمالی را در گردش خون نشان می‌دهد(٥٠).

آدیپونکتین[24]

آدیپونکتین یکی از فراوان‌ترین پروتئین‌های ترشحی آدیپوسیت در بافت چربی احشایی است. میزان خونی آدیپونکتین با درصد توده چربی احشایی بدن ارتباط منفی دارد (٥١). آدیپونکتین یک پروتئین ٢٤٢ آمینو اسیدی است و با فاکتور نکروز تومور- آلفا و پروتئین کمپلمان C1q آدیپونکتین ٤٣٪ تشابه ساختار و توالی داشته است و دربرگیرنده سه زیر است: توالی رهبر در انتهای – N، دمین شبه کلاژن و دمین کروی انتهای-C. آدیپونکتین در پلاسما به سه شکل وجود دارد: تریمر (وزن مولکولی کم (LMW)[25])، هگزامر (تریمر-دایمر) با وزن مولکولی بالا (HMW)[26] و مولتی مر بزرگ با وزن مولکولی بالا (HMW). آدیپونکتین ۰/۰۵٪ کل پروتئین سرم را تشکیل می‌دهد و غلظت های غیر معمول در گردش خون بین ۲ تا ۲۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر است (٥٢).

سطح بالایی از آدیپونکتین در ارتباط با حساسیت به انسولین در یک جمعیت سالم است. سطح پایین آدیپونکتین خطر ابتلای به دیابت، CAD و فشار خون بالا را نشان می‌داد(٥٣). آدیپونکتین با CAD رابطه وارون دارد. آدیپونکتین تعدیل کننده عوامل خطر کلاسیک و آترواسکلروز است. میزان آدیپونکتین در بیماران قلبی- عروقی پایین‌تر است و سطوح پایین آدیپونکتین می تواند پیشگویی کننده ای از نقص در قلب باشد. آدیپونکتین پروتئین محافظتی قلب است اما ارتباط آن با شدت آترواسکلروز و قدرت پیشگوئی CAD در جامعه-های مختلف بحث‌انگیز است که چه بسا به علت تفاوت‌های نژادی/قومی، سبک زندگی و عوامل محیطی باشد. غلظت پلاسمایی آدیپونکتین و آدیپونکتین HMW ممکن است نشانگر زیستی برای خطر ابتلای به بیماری عروقی- قلبی باشد(٥٤).

پروتئین فعال C (CRP)[27]

پروتئین فعال C (CRP) یک پروتئین فاز حاد بوده که در کبد و آندوتلیوم عروقی ساخته می‌شود و از خانواده پنتراکسین[28] است. CRP با مونوسیت و لیپوپروتئین‌ها در پلاک‌های آترواسکلروز وجود دارد(٥٥). CRP فرایند فاگوسیتوز را فعال می‌کند تا بافت‌های نکروز را در پلاک‌های آترواسکلروز پاکسازی و پاسخ التهابی را تقویت کند(٥٦). مدارکی وجود دارد که نشان می‌دهد افراد بدون علائم بیماری عروق وCRP بالا، ٤-٣ برابر خطر نسبی ابتلای به انفارکتوس میوکارد را دارند.

در بیماران CADی با ارزیابی آنژیوگرافی، میزان CRP با حساسیت بالا (hs-CRP)[29] در مقایسه با افراد سالم بسیار بیشتر است و با بروز و شدت CAD ارتباط دارد. بدون تردید اندازه‌گیری hs-CRP در تشخیص و ارزیابی CAD مناسب است. CRP پروتئینی پایدار است و سطح آن را می‌توان در هر زمان از روز، بدون ارتباط ویژه با ساعت بیولوژی اندازه-گیری کرد(٥٧).

کانال های یونی[30]

اختلال تنظیم جریان خون کرونری می‌تواند به CAD منجر شود. کانال‌های یونی عامل اصلی مکانیسم تنظیم کننده‌ها

[23] - LDLR Adaptor Protein 1 (LDLRAP1)
[24] - Adiponectin
[25] - Low molecular weight (LMW)
[26] - High molecular weight (HMW)
[27] - C-reactive protein (CRP)
[28] - Pentraxin
[29] - High – sensitivity CRP (hs-CRP)
[30] - Ion Channels

هستند و برخی از واریانت‌های خاص در ژن‌های رمزکننده کانال یونی، ممکن است بر جریان خون کرونری تاثیر بگذارند (۵۸). پلی‌مورفیسم در ژن کانال‌های یونی، همچنین، به عنوان یکی از دلایل ابتلای به دیابت شناخته شده که یکی از قوی-ترین عوامل خطر در بیماری عروق قلبی است. بررسی اثر بالینی این SNP ها نشان داده که پلی‌مورفیسم در ژن اکسید نیتریک سنتاز (NOS3) که NOS آندوتلیالی (eNOS) را رمزگذاری می‌کند با بیماری های قلبی ایسکمی ارتباط دارد. پلی مورفیسم rs105124 ژنوتیپ GG در ژن کانال سدیم زیرواحد آلفا (SCN5A) در بیماران CAD بیشتر دیده شده-است. SNP های کانال پتاسیم حساس به ATP (KATP) زیرواحد های KCNJ8 و ABCC9 ممکن است باعث بروز دیابت شده و در پاتوژنز بیماری های قلبی ایسکمی دخالت داشته باشند. با این حال، مکانیسم این اثر هنوز شناخته نشده است (۵۹, ۶۰).

تجزیه و تحلیل GWAS و CAD

برای کشف جایگاه های ژنی مسئول ایجاد آترواسکلروز، مطالعات GWAS در مقیاس بزرگ انجام می-شود. تجزیه و تحلیل GWAS اجازه می دهد تا همزمان ژنوتیپ دقیق تا ۱ میلیون SNP شناسایی شود(۲۳, ۶۱). برای هر SNP، افراد دارای یک ژنوتیپ با افراد با ژنوتیپ دیگر مقایسه می‌شوند تا تفاوت فنوتیپی آنها ارزیابی شود. مطالعات GWAS نیاز به نمونه‌های بسیار زیادی دارد تا اجازه تشخیص آلل‌هایی با خطر افزایشی[31] کمتر را فراهم آورد.

این امر باعث همکاری فرامرزی بزرگ در زمینه علوم قلب و عروق شده است. کنسرسیوم بین‌المللی، CARDIoGRAM (تکثیر گسترده ژنوم بیماری عروق کرونر و متا آنالیز[32])، بزرگترین همکاری تا به آن تاریخ بوده و شامل بیش از ۲۰۰،۰۰۰ فرد بیمار و سالم از قومی اروپایی بود. به غیر از اندازه نمونه کافی، این همکاری منابع و پژوهشگران را از ایالات متحده، کانادا، انگلستان، آلمان، و ایسلند گردهم آورد.

این گروه ۶۲ جایگاه ژنی مرتبط با استعداد به CAD را شناسایی کردند(جدول ۲). جالب توجه است، تنها ۲۰ درصد این جایگاه‌های ژنی نزدیک ژن‌هایی بودند که نقش آنها در متابولیسم LDL یا لیپوپروتئین‌های سرشار از تری گلیسیرید (TRLs) شناسایی شده بود. ۵-۱۰٪ اضافی از این جایگاه های ژنی، تنگی عروق یا تجمع پلاکت ها را تنظیم می‌کند.

ژن های درگیر در چسبندگی کانونی / میانکنش های ماتریکس خارج سلولی، سیگنالینگ فاکتور رشد- بتا (TGF-B)، آپوپتوز، آنژیوژنز و فرآیندهای رونویسی که نقش آنها کاملا شناسایی نشده بود، اهمیت داشت (۲۳). افزون بر این، SNP های نقطه‌ای آثار تجمع یا سینرژیک داشته و به طور جداگانه هر کدام اثر کمتری دارند. خطر نسبی هر واریانت ژنتیکی در CAD به طور متوسط تنها ۱۸ درصد افزایش می یابد. به نظر می رسد خطر ژنتیکی CAD بیشتر با تعداد واریانت های خطرساز ارثی همراه باشد تا قدرت هر یک واریانتهای ژنتیکی به تنهایی. با این حال، بیشتر SNP های شناسایی شده توسط GWAS در اگزون های کد کننده نیستند و مکانیسم های اصلی این ارتباط ها کمتر آشکار شده است.

این SNP ها زمانی می‌توانند اثر کارکردی در ژن داشته باشند که در نواحی پروموتر بوده یا از راه خاموش کردن mRNA عمل کنند. این موضوع نشان می دهد که مکانیسم‌های ناشناخته زیادی در پاتوژنز CAD تاثیر دارد. این واریانت های ژنتیکی بسیار شایع هستند به‌طوری که نزدیک نیمی از آنها در ۵۰٪ جمعیت رخ می دهد و یک چهارم آنها در بیش از ۷۵ درصد جمعیت دیده می شوند، در حالی که آنها روی هم رفته ۳۰-۴۰٪ از وراثت پذیری CAD را توضیح می دهند. یک سری گزارش ها نشان داده که یکی از این SNP ها در جایگاه 9p21.3 قرار دارد (۶۲).

کمابیش ۷۵٪ از جمعیت اروپا ناقل این جایگاه ژنی هستند و این موضوع نشان می‌دهد که این جایگاه مستقل از هر گونه خطر معمول برای CAD باشد. ۲۵٪ اروپایی‌هایی که دو نسخه از این SNP را حمل می‌کنند، ۴۰٪ افزایش خطر ابتلای به آترواسکلروز را دارند (۶۳). ارتباط این لوکوس با فنوتیپ آترواسکلروز در مطالعات مستقل و بین گروه های مختلف

[31] - Incremental risk
[32] - Coronary Artery Disease Genome-Wide Replication and Meta-Analysis (CARDIoGRAM)

قومی تأیید شده است. انواع مختلفی از واریانت ها که آنوریسم آئورت شکمی و داخل جمجمه ای را نشان می‌دهد پیشنهاد کننده اثرات احتمالی آن بر یکپارچگی دیواره عروق است.

جدول ۲ : جایگاه ژن های و SNP های همراه با بیماری CAD با روش GWAS.

کروموزوم	ژن درگیر	عملکرد محصول ژنی مرتبط با CAD	SNP	فراوانی آلل موتانت
۱	PPAP2B	تنظیم کننده میانکنش بین سلول ها	rs17114036	۰/۹۲
۱	PCSK9	تنظیم کننده باز چرخش گیرنده LDL	rs11206510	۰/۸۵
۱	SORT1	تنظیم کننده ترشح apoB و کاتابولیسم LDL	rs599839	۰/۷۸
۱	IL6R	گیرنده IL-6	rs4845625	۰/٤٦
۱	CRP	پروتئین فعال C	rs1205	۰/۳٤
۱	MIA3	ترشح کلاژن	rs17465637	۰/۷۳
۲	APOB	آپو لیپوپروتئین B	rs515135	۰/۷۸
۲	ABCG5/G8	جذب و ترش کلسترول	rs6544713	۰/۲۹
۲	VAMP5/8-GGCX	نقل و انتقالات بین سلولی	rs1561198	۰/٤۷
۳	MRAS	تمایز و رشد سلول	rs9818870	۰/۱۵
۳	SCN5A	زیرواحد ۵ کانل آلفای سدیم	rs1805124	۰/۲۲
٤	EDNRA	گیرنده آندوتلین- انقباض عروق	rs1878406	۰/۱٦
٤	GUCY1A3	انتقال پیام نیتریک اکسید	rs7692387	۰/۸۰
۵	SLC22A4/A5	نقل و انتقال کاتیون آلی	rs273909	۰/۱٤
٦	PHACTR1	تنظیم کننده فعالیت پروتئین فسفاتاز ۱	rs12526453	۰/۷۱
٦	KCNK5	کانال پتاسیم	rs10947789	۰/۷۸
٦	TCF21	تنظیم کننده نسخه برداری	s12190287	۰/٦٤
٦	SLC22A3-LPAL2-LPA	لیپوپروتئین a	rs2048327	۰/۳۵
٦	PLG	فیبرینولیز	rs4252120	۰/۷٤
۷	NOS3	تولید نیتریک اکسید	rs3918226	۰/۰٦
۷	ZC3HC1	کد کننده NIPA (تنظیم کننده تکثیر سلولی)	rs11556924	۰/٦۹
۸	LPL	لیپولیز لیپوپروتئین های غنی از TG	rs264	۰/۸۵
۸	TRIB1	انتقال پیام MAPK	rs2954069	۰/۵۵
۹	CDKN2BAS	تکثیر سلولی ، عملکرد پلاکت	rs10757274	۰/٤۸
۱۰	KIAA1462	ترکیبات اتصالات سلولی آندوتلیال	rs2505083	۰/٤۰
۱۰	CXCL12	بازسازی اندوتلیال؛ مهاجرت نوتروفیل	rs501120	۰/۸۱
۱۰	LIPA	هیدرولیز داخل سلولی استرهای کلسترول	rs1412444	۰/۳۷
۱۱	PDGFD	نقش در تکثیر SMC	rs974819	۰/۳۳
۱۱	SWAP70	مهاجرت و چسبندگی لکوسیت و VSMC	rs10840293	۰/۵۵
۱۱	ZNF259 APOA5 APOC3	متابولیسم لیپوپروتئین غنی از TG	rs964184	۰/۱۸
۱۲	SH2B3	تنظیم کننده منفی سیگنالینگ سیتوکین	rs3184504	۰/٤۲
۱۲	ATP2B1	هموستاز کلسیم داخل سلولی	rs7136259	۰/٤۳
۱۲	KSR2	سرکوبگر تکثیر سلولی Ras2 و چاقی	rs11830157	۰/۳٦
۱۳	FLT1	خانواده VEGFR؛ آنژیوژنز	rs9319428	۰/۳۱
۱۳	COL4A1/A2	زنجیره کلاژن نوع IV غشای پایه	rs4773144	۰/٤۳

			rs9515203	۰/۷۶
۱۴	HHIPL1	نا شناخته	rs289581	۰/۴۱
۱۵	ADAMTS7	پاسخ پرولیفراتیو به آسیب عروقی	rs717374335	۰/۵۶
۱۵	SMAD3	میانجیگر پایین دست سیگنالینگ TGF-β	rs560621	۰/۷۹
۱۵	MFGE8-ABHD2	لاکتادرین - عروق سازیVEGF	rs8042271	۰/۹۰
۱۵	FURIN	آندوپروتئاز- پیشساز TGF-B1 و MMP نوع I	rs17514846	۰/۴۴
۱۷	RAI1-PEMT-RASD1	PEMT پروتئینی را کد می کند که PE را به PC تبدیل می کند	rs12936587	۰/۶۱
۱۷	SMG6	نقش در تخریب RNA ی میانجیگر غیر کد کننده	rs216172	۰/۳۵
۱۷	UBE2Z	یوبیکویتینه شدن پروتئین، آپوپتوز	rs46522	۰/۵۱
۱۹	LDLR LDL	گیرنده LDL	rs1122608	۰/۷۷
۱۹	APOE	زدودن LDL و VLDL	rs4420638	۰/۱۷
۱۹	ZNF507	ناشناخته	rs12976411	۰/۰۹
۲۱	KCNE2	حفظ کننده پایداری الکتریکی قلب	rs9982601	۰/۱۳
۲۲	POM121L9P-ADORA2A	گیرنده آدنوزین A2a	rs180803	۰/۹۷

برخی شواهد نشان می‌دهد که در ناحیه 9p21 یک جایگاه ژنی به‌نام IKK4 وجود دارد که یک RNA آنتی سنس غیر کد کننده طویل را کرده که بر فعالیت دو مهار کننده وابسته به سیکلین (CDK) به نام‌های CDK2A و CDK2B اثر می گذارد. از آنجا که خطر 9p21 در ژنوم موش دیده نشده‌است، تعیین عملکرد آن و مکانیزم دقیق ارتباط آن یا CAD دشوار است. تجزیه و تحلیل GWAS نشان دهنده ارتباط عوامل ژنتیکی با تعداد کمی از فنوتیپ بیماری است. واریانت های ژنتیک اثر کمابیش کمی داشته و تا ۴۰٪ تنوع جمعیتی را توضیح می‌دهند (۶۴).

چندین گروه تلاش کرده‌اند میزان خطر ژنتیک شناسایی شده توسط GWAS را به ارزش واحد، نمره ریسک ژنتیکی (GRS)[33] تبدیل کنند که برای طبقه بندی بیمار مناسب است (۶۵). GRS بستگی به تعداد و نوع واریانت های خطرساز ارثی و لگاریتم وقوع شانس دارد. این مطالعات نشان می دهد که GRS مستقل و دقیق تر از عوامل خطرساز سنتی است. یک مطالعه آینده نگر نشان داد افرادی که GRS بالایی دارند، ۹۱ درصد خطر بیشتر ابتلای به بیماری‌های قلبی دارند.

مطالعه مگا و همکاران نشان داد که GRS بالا نه تنها با رویدادهای CAD مرتبط است بلکه پیش بینی‌کننده عود دوباره بیماری است (۶۶).

فارماکوژنومیکس[34]

فارماکوژنومیکس شامل مطالعه تاثیر تنوع ژنتیکی در پاسخ به دارو و استفاده از داده های ژنتیکی برای تسهیل مطالعه در مورد اثربخشی و ایمنی درمان های دارویی است. تفاوت‌های ژنتیکی افراد در پاسخ به دارو ممکن است بازتاب تنوع در مقدار داروی منتقل شده به گیرنده هدف (فارماکوکینتیکس[35]) یا تنوع در هدف دارو باشد که منجر به پاسخ های متفاوتی به غلظت‌های معادل داروی (فارماکودینامی[36]) می‌شود.بسیاری- از تعاملات فارماکوژنومی با عوامل قلب و عروق در دست بررسی است، بیشترین تعامل باپتانسیل کاربرد بالینی برای داروهای استاتین‌ها[37]، کلوپیدوگرل[38] و وارفارین[39] دیده شده است.

[33] - genetic risk score (GRS)

[34] - Pharmacogenomics
[35] - Pharmacokinetics
[36] - Pharmacodynamics
[37] - Statins
[38] - Clopidogrel
[39] - Warfarin

تاثیر عوامل ژنتیکی بر اثربخشی استاتین به واسطه تجزیه و تحلیل ژن‌های داوطلب و متاآنالیزهای بزرگ انجام شده که منجر به شناسایی ژن‌های متعدد، مانند HMGCR، LDLR، APOE، LPA، SORT1 و ژن‌های کدکننده برای حمله استاتین، همراه با کاهش LDL-C ناشی از استاتین شده-است(٦٧). با این حال، پلی مورفیسم در این ژن ها، بخشی جزئی از گردآوری تغییر در کاهش LDL-C توسط استاتین‌ها را تشکیل می دهند و از این رو کاربرد بالینی زیادی ندارد.

در برابر، پافشاری بیشتری بر متابولیسم داروها در ارتباط با عوارض جانبی ناشی از درمان با استاتین وجود دارد. واریانت های ژن SLCO1B1 با بیماران میوپاتی مرتبط به سیمواستاتین که مقدار ٨٠ میلی‌گرم/روز سیمواستاتین دریافت می کنند در ارتباط است. چون SLCO1B1 ناقل استاتین را رمزگذاری می کند، مکانیسم احتمالی، شامل کاهش اثرات سمی متابولیسم سیمواستاتین است که موجب افزایش سطح سیمواستاتین در جریان خون می شود. نتایج نشان داده است که در حامل های هتروزیگوت، افزایش خطر ابتلای به میوپاتی با دریافت دوز بالای سیمواستاتین تقریبا ١٧ برابر است(٦٨).

با این وجود به نظر می‌رسد خطر سمیت با کاهش دوز سیمواستاتین کاهش می‌یابد و برای دیگر استاتین‌های قوی‌تر مانند آتورواستاتین و روستوواستاتین که مزایای جدی قلبی عروقی دارند، به‌طور متناقص دیده شده‌است و در نتیجه نیاز به آزمایش تغییر ژنتیکی SLCO1B1 کاهش می یابد . با این حال، پلی مورفیسم های ژن CYP2C19 با فعالیت متفاوتی از کلوپیدوگرل مرتبط است زیرا سطح متابولیت فعال حاصل از این داروها متفاوت است. آلل های از دست رفتن عملکرد مانند CYP2C19*2 و CYP2C19*3 باعث کاهش فعالیت کلوپیدوگرل و کاهش مهار پلاکت می‌شود (٦٩).

وارفارین آنتاگونیست ویتامین K است که با مهار کمپلکس اپوکساید ردوکتاز ویتامین K کراتین (VKORC1)[40] عمل می کند و بیش از ٥٠ سال است که پایه درمان ضد انعقادی دهانی باقی مانده است. وارفارین محدوده درمانی خاصی دارد. تغییر در ژن کدکننده برای هدف وارفارین (VKORC1) و در ژن کدکننده برای متابولیزاسیون وارفارین (CYP2C9) با افزایش حساسیت وارفارین و استعداد به عوارض خونریزی مرتبط است. ضد انعقاد کننده‌های خوراکی جدید مثل ترومبون[41] و مهارکننده های فاکتور Xa جایگزین آنتاگونیست های ویتامین K هستند و امکان تاثیر تغییرات ژنتیکی فوق را که در اثر واکنش نامطلوب وارفارین به وجود می‌آمد را ندارند (٧٠). مثال‌های پیشین نشان دهنده پتانسیل آزمایش های ژنتیکی برای تسهیل مدیریت پزشکی بیماری CAD است و می تواند اثربخشی و ایمنی عوامل کلیدی دارویی را برای پیشگیری از پیشرفت آترواسکلروز عروق کرونر افزایش دهد در حالی که داروهای جایگزین بهتر ممکن است نیاز به آزمایش ژنتیکی معمول را از بین ببرند ولی مطالعات فعلی و آینده همچنان در تعیین ژنوتیپ انتخاب و مصرف داروهای مناسب CAD کمک کننده خواهد کرد.

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به زمینه ژنتیکی پیچیده‌ی بیماری‌های عروقی کرونری، به نظر بررسی تاریخچه خانوادگی در ارزیابی اولیه پزشکی منطقی است. در مواردی که بستگان درجه اول تحت تاثیر قرار می‌گیرند و الگوهای ارثی اشاره به اختلال دارد، مطالعات بالینی نشان می‌دهد که آزمایش های ژنتیکی سودمند است. با این حال در موارد دیگر، آزمایش‌های ژنتیکی هنوز هم برتری کمی نسبت به بررسی عوامل خطر سنتی دارد. پیدایش مطالعات ژنومی در مقیاس بزرگ و شناسایی چندین جایگاه ژنی مستعدکننده به CAD، درک بین عوامل خطرساز اصلی و غیراصلی و شناسایی مکانیزم‌های جدید بیولوژی در پاتوژنز آترواسکلروز کرونر را امکان‌پذیر ساخته است. افزون بر آن، مطالعات بیشتر تعامل ژن و محیط می‌تواند وراثت پذیری CAD را روشن کند.

سپاسداری و سپاسگزاری

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه یزد انجام شده و مراتب امتنان خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه اعلام می‌داریم.

[40] - Vitamin K epoxide reductase complex (VKORC1)

[41] - Thrombin

منابع

1.Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2095-128.

2.Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2019;139(10):e56-e528.

3.Zdravkovic S, Wienke A, Pedersen NL, Marenberg ME, Yashin AI, De Faire U. Heritability of death from coronary heart disease: a 36-year follow-up of 20 966 Swedish twins. Journal of internal medicine. 2002;252(3):247-54.

4.Catapano AL, Lautsch D, Tokgozoglu L, Ferrieres J, Horack M, Farnier M, et al. Prevalence of potential familial hypercholesteremia (FH) in 54,811 statin-treated patients in clinical practice. Atherosclerosis. 2016;252:1-8.

5.Khera AV, Emdin CA, Drake I, Natarajan P, Bick AG, Cook NR, et al. Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. The New England journal of medicine. 2016;375(24):2349-58.

6.Khera AV, Kathiresan S. Genetics of coronary artery disease: discovery, biology and clinical translation. Nature reviews Genetics. 2017;18(6):331-44.

7.Yamamoto A, Matsuzawa Y, Yokoyama S, Funahashi T, Yamamura T, Kishino B. Effects of probucol on xanthomata regression in familial hypercholesterolemia. The American journal of cardiology. 1986;57(16):29H-35H.

8.Lehrman MA, Schneider WJ, Sudhof TC, Brown MS, Goldstein JL, Russell DW. Mutation in LDL receptor: Alu-Alu recombination deletes exons encoding transmembrane and cytoplasmic domains. Science. 1985;227(4683):140-6.

9.Soria LF, Ludwig EH, Clarke HR, Vega GL, Grundy SM, McCarthy BJ. Association between a specific apolipoprotein B mutation and familial defective apolipoprotein B-100. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1989;86(2):587-91.

10.Abifadel M, Varret M, Rabes JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nature genetics. 2003; 34(2): 154-6.

11.Berge KE, Tian H, Graf GA, Yu L, Grishin NV, Schultz J, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. Science. 2000; 290(5497):1771-5.

12.Lutjohann D. [Sitosterolemia (phytosterolemia)]. Der Internist. 2019;60(8):871-7.

13.Wang L, Fan C, Topol SE, Topol EJ, Wang Q. Mutation of MEF2A in an inherited disorder with features of coronary artery disease. Science. 2003;302(5650):1578-81.

14.Heidari MM, Khatami M, Hadadzadeh M, Kazemi M, Mahamed S, Malekzadeh P, et al. Polymorphisms in NOS3, MTHFR, APOB and TNF-alpha Genes and Risk of Coronary Atherosclerotic Lesions in Iranian Patients. Research in cardiovascular medicine. 2016;5(1):e29134.

15.Altshuler D, Daly MJ, Lander ES. Genetic mapping in human disease. Science. 2008;322(5903):881-8.

16.Zuk O, Schaffner SF, Samocha K, Do R, Hechter E, Kathiresan S, et al. Searching for missing heritability: designing rare variant association studies. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2014;111(4):E455-64.

17.Helgadottir A, Thorleifsson G, Manolescu A, Gretarsdottir S, Blondal T, Jonasdottir A, et al. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction. Science. 2007;316(5830):1491-3.

18.McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, Stewart A, Roberts R, Cox DR, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. Science. 2007;316(5830):1488-91.

19.Ye S, Willeit J, Kronenberg F, Xu Q, Kiechl S. Association of genetic variation on chromosome 9p21 with susceptibility and progression of atherosclerosis: a population-based, prospective study. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52(5):378-84.

20.Helgadottir A, Thorleifsson G, Magnusson KP, Gretarsdottir S, Steinthorsdottir V, Manolescu A, et al. The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. Nature genetics. 2008;40(2):217-24.

21.Smith JG, Melander O, Lovkvist H, Hedblad B, Engstrom G, Nilsson P, et al. Common genetic variants on chromosome 9p21 confers risk of ischemic stroke: a large-scale genetic association study. Circulation Cardiovascular genetics. 2009;2(2):159-64.

22.Holdt LM, Beutner F, Scholz M, Gielen S, Gabel G, Bergert H, et al. ANRIL expression is associated with atherosclerosis risk at chromosome 9p21. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2010;30(3):620-7.
23.Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. Nature genetics. 2015;47(10):1121-30.
24.Myocardial Infarction Genetics C, Kathiresan S, Voight BF, Purcell S, Musunuru K, Ardissino D, et al. Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. Nature genetics. 2009;41(3):334-41.
25.Heidari MM, Hadadzadeh M, Fallahzadeh H. Development of One-Step Tetra-primer ARMS-PCR for Simultaneous Detection of the Angiotensin Converting Enzyme (ACE) I/D and rs4343 Gene Polymorphisms and the Correlation with CAD Patients. Avicenna journal of medical biotechnology. 2019;11(1):118-23.
26.Khatami M, Heidari MM, Hadadzadeh M, Scheiber-Mojdehkar B, Bitaraf Sani M, Houshmand M. Simultaneous Genotyping of the rs4762 and rs699 Polymorphisms in Angiotensinogen Gene and Correlation with Iranian CAD Patients with Novel Hexa-primer ARMS-PCR. Iranian journal of public health. 2017;46(6):811-9.
27.Khatami M, Heidari MM, Soheilyfar S. Common rs5918 (PlA1/A2) polymorphism in the ITGB3 gene and risk of coronary artery disease. Archives of medical sciences Atherosclerotic diseases. 2016;1(1):e9-e15.
28.Lee S, Abecasis GR, Boehnke M, Lin X. Rare-variant association analysis: study designs and statistical tests. American journal of human genetics. 2014;95(1):5-23.
29.Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, Graham R, Garcia CK, Hobbs HH. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. Nature genetics. 2005;37(2):161-5.
30.Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. The New England journal of medicine. 2006;354(12):1264-72.
31.Heidari MM, Derakhshani M, Sedighi F, Foruzan-Nia SK. Mutation Analysis of the Mitochondrial tRNA Genes in Iranian Coronary Atherosclerosis Patients. Iranian journal of public health. 2017;46(10):1379-85.
32.Sobenin IA, Sazonova MA, Postnov AY, Bobryshev YV, Orekhov AN. Changes of mitochondria in atherosclerosis: possible determinant in the pathogenesis of the disease. Atherosclerosis. 2013;227(2):283-8.
33.Beglova N, Jeon H, Fisher C, Blacklow SC. Structural features of the low-density lipoprotein receptor facilitating ligand binding and release. Biochemical Society transactions. 2004;32(Pt 5):721-3.
34.Rudenko G, Henry L, Henderson K, Ichtchenko K, Brown MS, Goldstein JL, et al. Structure of the LDL receptor extracellular domain at endosomal pH. Science. 2002;298(5602):2353-8.
35.Malo J, Parajuli A, Walker SW. PCSK9: from molecular biology to clinical applications. Annals of clinical biochemistry. 2019:4563219864379.
36.Farnier M. The role of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in hyperlipidemia: focus on therapeutic implications. American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions. 2011;11(3):145-52.
37.Contois JH, McConnell JP, Sethi AA, Csako G, Devaraj S, Hoefner DM, et al. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. Clinical chemistry. 2009;55(3):407-19.
38.Kaneva AM, Potolitsyna NN, Bojko ER, Odland JO. The apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio as a potential marker of plasma atherogenicity. Disease markers. 2015;2015:591454.
39.Sniderman A, Vu H, Cianflone K. Effect of moderate hypertriglyceridemia on the relation of plasma total and LDL apo B levels. Atherosclerosis. 1991;89(2-3):109-16.
40.Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, Aubin F, Rattier S, Foucher C, et al. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). Circulation. 2003;107(13):1733-7.
41.Young SG. Recent progress in understanding apolipoprotein B. Circulation. 1990;82(5):1574-94.
42.Chen SH, Li XX, Liao WS, Wu JH, Chan L. RNA editing of apolipoprotein B mRNA. Sequence specificity determined by in vitro coupled transcription editing. The Journal of biological chemistry. 1990;265(12):6811-6.

43.Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. Cell. 2015;161(1):161-72.
44.Banach M, Rizzo M, Obradovic M, Montalto G, Rysz J, Mikhailidis DP, et al. PCSK9 inhibition - a novel mechanism to treat lipid disorders? Current pharmaceutical design. 2013;19(21):3869-77.
45.Katsiki N, Giannoukas AD, Athyros VG, Mikhailidis DP. Lipid-lowering treatment in peripheral artery disease. Current opinion in pharmacology. 2018;39:19-26.
46.Seidah NG, Chretien M. Proprotein and prohormone convertases of the subtilisin family Recent developments and future perspectives. Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 1992;3(4):133-40.
47.El Khoury P, Elbitar S, Ghaleb Y, Khalil YA, Varret M, Boileau C, et al. PCSK9 Mutations in Familial Hypercholesterolemia: from a Groundbreaking Discovery to Anti-PCSK9 Therapies. Current atherosclerosis reports. 2017;19(12):49.
48.Garcia CK, Wilund K, Arca M, Zuliani G, Fellin R, Maioli M, et al. Autosomal recessive hypercholesterolemia caused by mutations in a putative LDL receptor adaptor protein. Science. 2001;292(5520):1394-8.
49.Mishra SK, Watkins SC, Traub LM. The autosomal recessive hypercholesterolemia (ARH) protein interfaces directly with the clathrin-coat machinery. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2002;99(25):16099-104.
50.Usifo E, Leigh SE, Whittall RA, Lench N, Taylor A, Yeats C, et al. Low-density lipoprotein receptor gene familial hypercholesterolemia variant database: update and pathological assessment. Annals of human genetics. 2012;76(5):387-401.
51.Lihn AS, Pedersen SB, Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity. 2005;6(1):13-21.
52.Wang Y, Zheng A, Yan Y, Song F, Kong Q, Qin S, et al. Association between HMW adiponectin, HMW-total adiponectin ratio and early-onset coronary artery disease in Chinese population. Atherosclerosis. 2014;235(2):392-7.
53.Lindsay RS, Funahashi T, Hanson RL, Matsuzawa Y, Tanaka S, Tataranni PA, et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. Lancet. 2002;360(9326):57-8.
54.Lim HS, Tayebjee MH, Tan KT, Patel JV, Macfadyen RJ, Lip GY. Serum adiponectin in coronary heart disease: ethnic differences and relation to coronary artery disease severity. Heart. 2005;91(12):1605-6.
55.Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2000;20(9):2094-9.
56.Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory biomarkers in coronary artery disease. Journal of cardiology. 2009;53(3):317-33.
57.Habib SS, A AAM. Relationship of high sensitivity C-reactive protein with presence and severity of coronary artery disease. Pakistan journal of medical sciences. 2013;29(6):1425-9.
58.Fedele F, Mancone M, Chilian WM, Severino P, Canali E, Logan S, et al. Role of genetic polymorphisms of ion channels in the pathophysiology of coronary microvascular dysfunction and ischemic heart disease. Basic research in cardiology. 2013;108(6):387.
59.Qi L, Parast L, Cai T, Powers C, Gervino EV, Hauser TH, et al. Genetic susceptibility to coronary heart disease in type 2 diabetes: 3 independent studies. Journal of the American College of Cardiology. 2011;58(25):2675-82.
60.Kalea AZ, Harrison SC, Stephens JW, Talmud PJ. Genetic susceptibility for coronary heart disease and type 2 diabetes complications. Clinical chemistry. 2012;58(5):818-20.
61.Vargas JD, Manichaikul A, Wang XQ, Rich SS, Rotter JI, Post WS, et al. Common genetic variants and subclinical atherosclerosis: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Atherosclerosis. 2016;245:230-6.
62.So HC, Gui AH, Cherny SS, Sham PC. Evaluating the heritability explained by known susceptibility variants: a survey of ten complex diseases. Genetic epidemiology. 2011;35(5):310-7.
63.Samani NJ, Erdmann J, Hall AS, Hengstenberg C, Mangino M, Mayer B, et al. Genomewide association analysis of coronary artery disease. The New England journal of medicine. 2007;357(5):443-53.
64.Schunkert H, Erdmann J, Samani NJ. Genetics of myocardial infarction: a progress report. European heart journal. 2010;31(8):918-25.
65.Dudbridge F. Power and predictive accuracy of polygenic risk scores. PLoS genetics. 2013;9(3):e1003348.
66.Mega JL, Stitziel NO, Smith JG, Chasman DI, Caulfield M, Devlin JJ, et al. Genetic risk,

coronary heart disease events, and the clinical benefit of statin therapy: an analysis of primary and secondary prevention trials. Lancet. 2015;385(9984):2264-71.
67.Medina MW, Gao F, Ruan W, Rotter JI, Krauss RM. Alternative splicing of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase is associated with plasma low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin. Circulation. 2008;118(4):355-62.
68.Group SC, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. The New England journal of medicine. 2008;359(8):789-99.
69.Levine GN, Bates ER, Bittl JA, Brindis RG, Fihn SD, Fleisher LA, et al. 2016 ACC/AHA guideline focused update on duration of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2016;152(5):1243-75.
70.Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF, et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. The New England journal of medicine. 2013;369(24):2283-93.