# Генетические факторы развития инсульта

**Л.Т. Хасанова**

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

**РЕЗЮМЕ**

*Инсульт занимает одно из лидирующих мест в структуре заболеваемости, смертности и инвалидизации населения во всем мире. К факторам риска развития инсульта относятся не только образ жизни, но и отягощенная наследственность, гендерные генетические особенности, наличие генов риска и эпигенетические факторы, а также взаимодействие между генами и факторами внешней среды. В настоящее время большое внимание уделяется поиску генетических полиморфизмов, которые увеличивают риск развития как ишемического, так и геморрагического инсульта. Выявление генетических факторов может улучшить понимание патогенеза инсульта и определить лиц с высоким уровнем риска. Целью таких исследований является определение новых стратегий лечения и первичной профилактики инсульта. В статье представлены результаты современных масштабных исследований полногеномных ассоциаций, посвященных поиску генетических факторов риска инсульта. Эффективное прогнозирование риска инсульта у отдельных пациентов возможно на фоне увеличения выявления генов, определяющих повышение риска инсульта и редких генетических вариантов путем полногеномного секвенирования с последующим включением в математические алгоритмы вычисления риска.*

**Ключевые слова:** *инсульт, генетика, полиморфизм генов, полногеномный поиск ассоциаций, персонализированная медицина.*
**Для цитирования:** *Хасанова Л.Т. Генетические факторы развития инсульта. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;7:34–36.*

**ABSTRACT**

**Genetic risk factors of stroke**

**L.T. Hasanova**

*The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow*

*Stroke is one of the leading causes of morbidity, mortality and disability worldwide. Stroke risk factors include lifestyle factors, as well as genetic factors, specifically family history of stroke, genetic gender differences, specific risk genes and epigenetic factors and complex interaction of genes and environmental factors. At present genetic polymorphisms, associated with elevated risk of ischemic and hemorrhagic stroke are extensively studied. Elucidation of genetic factors may improve our understanding of stroke pathogenesis and recognition of high risk populations. These studies are aimed at the identification of new approaches to treatment and primary prevention of stroke. The results of current large-scale genome-wide association studies, aimed at the discovery of genetic risk factors of stroke are presented in this article. Effective stroke risk prognosis in individual patients may become possible with the increase of identified genes, associated with high stroke risk and identification of rare genetic variants using genome-wide sequencing and mathematical algorithms of risk estimation.*

**Keywords:** *stroke, genetics, gene polymorphism, genome-wide association studies, personalizied medicine.*
**For citation:** *Hasanova L.T. Genetic risk factors of stroke. RMJ. Medical Review. 2019;7:34–36.*

## Введение

Ежегодно в мире 15 млн человек переносят инсульт, и количество смертельных исходов от этой патологии ежегодно увеличивается [1]. Инсульт занимает 2-е место среди ведущих причин смерти во всем мире и является основной причиной деменции и связанного с возрастом снижения когнитивных возможностей. У большинства пациентов нарушается трудоспособность, что делает инсульт ведущей причиной инвалидизации взрослого населения [2]. Инсульт возникает в результате внезапной окклюзии или разрыва кровеносного сосуда головного мозга, соответственно различают ишемический (ИИ) или геморрагический (ГИ) инсульт. ИИ наблюдается приблизительно в 85% случаев.

Несмотря на то, что хорошо известными факторами риска развития инсульта являются артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, сахарный диабет и курение [3–6], в большинстве случаев инсульт обусловлен неизвестными причинами. Вероятно, одной из таких причин является генетическая предрасположенность [7]. Выявление генетических вариантов, предрасполагающих к возникновению инсульта, — ключевой шаг к улучшению диагностики и разработке инновационных методов лечения, которые помогут снизить бремя заболевания [8–9]. Полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies — GWAS) к настоящему моменту выявил лишь небольшое число локусов [10–11], которые отчасти позволяют объяснить причины наследственного риска [12].

Так, недавно проведенный GWAS у лиц европейского происхождения выявил связанные с риском возникновения инсульта локусы на хромосомах 4q256, 7p21.17, 6p218, 9p216, 11q229, 12p1310, 12q2411 и 16q2212 [13].

## Генетические факторы риска развития ишемического инсульта

Генетические локусы, связанные с кардиоэмболической формой ИИ, ранее уже были известны как локусы, связанные с возникновением фибрилляции предсердий (PITX2 и ZFHX3), что согласуется с представлением о том, что фибрилляция предсердий является наиболее распространенной причиной кардиоэмболических событий [14, 15]. Получены данные о том, что локус PITX2 может вносить независимый от фибрилляции предсердий вклад в риск возникновения инсульта [16]. Данных о взаимосвязи ло-

куса PITX2 с лакунарным ИИ недостаточно [17]. В отличие от кардиоэмболического ишемического события генетические варианты, связанные с ИИ крупных артерий, при GWAS обнаружены в локусах, ранее не связываемых с другими заболеваниями (HDAC9, MMP12, CDC5L и TSPAN2) [17–19]. В дальнейшем была обнаружена взаимосвязь локуса HDAC9 с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) [20] и систолической гипертензии [21]. При проведении GWAS с учетом возраста начала заболевания выявлена связь с локусом MMP12. Отмечается гиперэкспрессия этого гена в атеросклеротических бляшках сонных артерий по сравнению с неизмененными артериями [18]. Проведение анализа с учетом возраста начала заболевания было основано на предположении о повышенном генетическом риске при раннем возникновении инсульта [22]. В крупном совместном исследовании, проведенном консорциумом NINDS-SiGN, выявили, что распространенные варианты генов, расположенных около TSPAN2, связаны с ИИ, вызванным атеросклеротическим поражением крупных артерий [23]. Другие генетические варианты в области TSPAN2 связаны с возникновением мигрени, однако не обнаруживают неравновесного сцепления с генами, определяющими повышение риска инсульта. Ген TSPAN2 также связан с воспалением нервной ткани [24]. Помимо выявленных в рамках GWAS данных, в рамках крупных независимых исследований обнаружено еще несколько генов-кандидатов, включая локус chr9p21 (rs2383207) и ABO (rs505922), расположенные на девятой хромосоме, которые, по-видимому, играют роль в развитии ИИ, связанного с атеросклерозом крупных артерий [17, 25, 26]. Локус ABO, по данным исследований, был связан как с кардиоэмболическим ИИ, так и со всеми другими подтипами ИИ [26, 27]. Локусы chr9p21 и ABO обнаруживают независимую связь с ИБС, а локус ABO также связан с риском венозной тромбоэмболии [20, 28].

До последнего времени попытки выявления генетических вариантов, связанных с риском лакунарного ИИ, не давали существенных результатов; значимых данных в рамках GWAS не получено, несмотря на размеры выборки, сходные с теми, которые использовали для исследования других подтипов ИИ [17]. В связи с этим было выдвинуто предположение о меньшей генетической обусловленности лакунарного ИИ [12]. Невозможность выявить такую корреляцию может объясняться гетерогенностью и неточностью определения фенотипа лакунарного ИИ в соответствии с наиболее широко используемым определением клинического исследования TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) для подтипов инсульта [29]. Генетическая предрасположенность к лакунарному ИИ может зависеть от этнического происхождения, т. к. этот подтип инсульта более распространен в Азии. В японской и китайской популяциях описана значимая взаимосвязь варианта гена PRKCH с лакунарным ИИ. Этот ген в европейских популяциях является мономорфным и не обнаруживает связи с лакунарным инсультом [17, 30]. Интересно, что в ходе недавнего GWAS, проведенного консорциумом CHARGE, с последующим подтверждением в рамках исследований NINDS-SiGN и METASTROKE, были выявлены распространенные варианты chr6p25, расположенные около гена FOXF2, связанные с инсультом любого подтипа. Выявленная взаимосвязь была особенно выраженной в случае лакунарного инсульта в отличие от других подтипов [31]. У тех же генетических вариантов обнаружена взаимосвязь с увеличением числа гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга у лиц пожилого возраста, перенесших инсульт, не проявляющийся клинически («на ногах»). Интересно отметить, что у пациентов с редким моногенным офтальмологическим заболеванием, связанным с сегментарными делециями FOXF2 (синдром Аксенфельда — Ригера), также отмечается большое количество гиперинтенсивных очагов в белом веществе головного мозга. Делеция FOXF2 у взрослых мышей приводит к инфарктам головного мозга, реактивному глиозу и микрогеморрагиям [31]. Помимо FOXF2, выявлены и другие локусы, связанные с риском развития ИИ любого подтипа на полногеномном уровне. Обнаружена взаимосвязь локуса chr12p13, расположенного около гена NINJ2, с ИИ любого подтипа [32]. Однако, несмотря на обнаружение той же взаимосвязи в нескольких проведенных в Азии исследованиях [33], воспроизвести полученные результаты в ходе крупномасштабного госпитального исследования генетических ассоциаций при инсульте в европейской популяции не удалось, что может быть связано с аллельной гетерогенностью в этом локусе, вызванной многочисленными редкими, низкочастотными и распространенными генетическими вариантами с различным влиянием на риск инсульта [34].

В ходе исследования более 17 000 пациентов с инсультом был выявлен второй локус генетического риска любого подтипа ИИ (chr12q24.12). Однонуклеотидные полиморфизмы, демонстрирующие наиболее значимую взаимосвязь с заболеванием, находятся в неравновесном сцеплении с несинонимическим вариантом SH2B3 и экспрессией гена ALDH2, указывая на потенциальную роль этих двух генов в определении риска инсульта [11]. Ранее была обнаружена связь того же локуса с уровнем артериального давления и риском развития ИБС [20, 35]. Также описана взаимосвязь генетических вариантов, расположенных около генов HABP2 и AQP9, с ИИ любого подтипа [27, 36]. Ген HABP2, кодирующий внеклеточную сериновую протеазу, участвующую в процессах свертывания крови, фибринолиза и воспаления, также продемонстрировал взаимосвязь с возникновением инсульта у лиц в возрасте моложе 60 лет; полученные результаты в дальнейшем также были воспроизведены в независимой выборке [27].

Ген AQP9 продемонстрировал значимую взаимосвязь с риском возникновения ИИ у лиц африканского происхождения [36], однако попытки воспроизвести полученные результаты у лиц европейского происхождения не увенчались успехом. Также в последнее время выявлены новые локусы, связанные с риском развития других подтипов ИИ, включая инсульт, возникающий в результате диссекции цервикальных артерий и являющийся основной причиной ИИ у лиц молодого возраста [37].

В ходе крупного совместного исследования обнаружена связь минорного аллеля распространенного варианта PHACTR1 со снижением риска развития диссекции цервикальных артерий. Интересно отметить, что тот же аллель продемонстрировал взаимосвязь со снижением риска развития мигрени (особенно без ауры) и повышением риска ИБС [20, 24, 37], что указывает на возможную роль этого локуса в развитии сосудистой патологии. Наличие аллеля повышенного риска диссекции цервикальных артерий связано с активной экспрессией PHACTR1 в определенных тканях [38]. Функция гена PHACTR1 изучена слабо. Экспериментальные исследования продемонстрировали ключевую роль гена в образовании сосудистых трубок и полимеризации актина [27, 36]. Описана способность TGFβ к активации экспрессии PHACTR1 [13], что потенци-

ально указывает на его взаимосвязь с сигнальным путем TGFβ. Также предполагается его роль в обеспечении механотрансдукции [39].

R. Malik et al. (2018) провели метаанализ результатов GWAS, включающий 521 612 обследуемых (67 162 в основной группе и 454 450 — в контрольной) и выявили 22 новых локуса, связанных с риском инсульта, что увеличивает общее число выявленных локусов риска до 32. Авторы также обнаружили связь генетических вариантов с высоким риском развития инсульта с сосудистым фенотипом, включая повышение артериального давления, кардиологическую патологию, венозную тромбоэмболию. Несколько локусов продемонстрировали взаимосвязь с этиологическими подтипами инсульта. Выявление 11 новых локусов, связанных с риском инсульта (ANK2, CDK6, KCNK3, LINC01492, LRCH1, NKX2–5, PDE3A, PRPF8, RGS7, TM4SF4-TM4SF1 и WNT2B), позволяет предположить наличие механизмов, ранее не рассматривавшихся в рамках изучения патогенеза инсульта; некоторые из них указывают на тесную взаимосвязь с кардиальными механизмами, не связанными с кардиоэмболическим механизмом возникновения заболевания [40].

## Генетические факторы риска геморрагического инсульта

Генетическая вариабельность играет ключевую роль в возникновении ГИ. По оценкам, более 40% риска ГИ может быть связано как с редкими, так и с распространенными мутациями [41, 42]. Кроме того, несколько моногенных заболеваний, подчиняющихся правилам менделевского наследования, как, например, семейная церебральная амилоидная ангиопатия, проявляются клинически как ГИ и связаны с геном COL4A1 [43]. Крупные исследования также выявили распространенные мутации генов APOE, PMF1 и COL4A1/COL4A2 с неполной пенетрантностью [43–45], повышающие риск ГИ. На риск ГИ оказывают влияние мутации генов, связанных с артериальным давлением и уровнем липидов сыворотки крови — двумя физиологическими параметрами, частично определяющими распространенность ГИ [46]. Исследования демонстрируют, что генетическая вариабельность зачастую определяет не только риск возникновения, но и клиническую тяжесть и функциональный исход ГИ. В случае лобарного ГИ наличие аллеля APOEε2 связано с увеличением среднего объема инсульта на 5 мл, что ведет к увеличению риска неблагоприятного исхода на 50% [47]. В случае ГИ в глубоких отделах головного мозга объединенный эффект связанных с гипертонией мутаций связан также и с увеличением среднего объема кровоизлияния на 2,7 мл, что приводит к увеличению риска неблагоприятного исхода на 71% [46].

В исследование, проведенное S. Marini et al. (2018), было включено 634 пациента европейского происхождения. Выявлено 2 новых локуса риска для объема ГИ: 17p12 для нелобарного ГИ и 22q13 для лобарного. Связь локуса 17p12 с объемом кровоизлияния была подтверждена в независимой выборке пациентов с ГИ [48].

В ходе масштабного исследования генов-кандидатов, включавшего 2189 пациентов основной и 4041 пациента контрольной групп, была продемонстрирована высокозначимая ассоциация ГИ с локусом гена APOE [49]. Аллели APOEε2 и APOEε4 были связаны с риском лобарного ГИ, отношение шансов составило 1,82 ($p=6,6\times10^{-10}$) и 2,20 ($p=2,4\times10^{-11}$) соответственно. При ограничении выборки до включающей лишь пациентов с установленным или вероятным диагнозом церебральной амилоидной ангиопатии выявленная взаимосвязь становилась еще более значимой. Наличие аллеля APOEε4 было связано с повышением риска глубокого ГИ в зоне, не затронутой церебральной амилоидной ангиопатией, с несколько меньшим уровнем значимости (отношение шансов 1,21, $p=2,6\times10^{-4}$), что позволяет предполагать наличие механизма, связывающего APOEε4 с ГИ, отличного от эффекта церебральной амилоидной ангиопатии [49, 50]. В ходе последующего анализа авторы также продемонстрировали значимую взаимосвязь локуса APOE с размерами кровоизлияния [47]. Международным консорциумом по изучению генетики инсульта недавно опубликован полногеномный анализ ассоциаций при ГИ, включавший 1545 пациентов с ГИ (664 — с лобарным ГИ и 881 — с нелобарным ГИ) и 1481 обследуемого контрольной группы. Был выявлен новый значимый локус в области хромосомы 1q22, специфически связанный с нелобарным ГИ, что было подтверждено на независимой выборке [45]. Примечательно, что недавно выявлена взаимосвязь этого локуса с увеличением зон гиперинтенсивного сигнала в белом веществе головного мозга, что указывает на повышение предрасположенности к поражению мелких артерий головного мозга [51]. В ходе GWAS, проведенного в популяции пациентов с инсультом, тот же локус обнаружил взаимосвязь с возникновением ИИ [31]. Выявленные варианты генетического риска находятся в регионе, содержащем гены PMF1 и SLC25A44, связанные с экспрессией расположенного рядом гена SEMA4A [45]. Полученные результаты подчеркивают биологическую гетерогенность подтипов ГИ, т. к. данная ассоциация продемонстрирована только в случае нелобарного ГИ.

Метаанализ, проведенный D. Woo et al. (2014), включал 1545 пациентов основной группы (664 — с лобарным и 881 — с нелобарным ГИ) и 1481 пациента контрольной группы. Исследование выявило два локуса: в случае лобарного ГИ — локус, расположенный в области 12q21.1 (rs11179580); в случае нелобарного ГИ — локус, расположенный в области 1q22 (rs2984613) [45].

## Заключение

Риск возникновения инсульта в значительной степени остается необъясненным, при этом данные крупных многоцентровых полногеномных исследований ассоциаций указывают на весомый вклад генетических факторов [52, 53]. По данным этих исследований, от 16 до 40% вариабельности фенотипа при ИИ и от 34 до 73% — при ГИ могут объясняться особенностями генотипа [12].

Большинство выявленных ассоциаций специфичны для определенного типа ИИ и ГИ, хотя обнаружено несколько локусов риска для любого типа инсульта [52]. Выявление генетических вариантов, предрасполагающих к возникновению инсульта, является первым шагом к разработке диагностических тестов для выявления риска возникновения инсульта и инновационных методов лечения, которые помогут снизить общее бремя заболевания.

Дальнейшие исследования в данной области позволят выявить новые фенотипы и описать биологические механизмы заболевания, а также расширить понимание генетических особенностей пациентов с инсультом.

*Список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru*