

Broj 3 • septembar 2023. N° 3 • September 2023.



Trendovi u **molekularnoj biologiji**  
Trends in **Molecular Biology**



GODINA OD OTKRIĆA  
SEKUNDARNE STRUKTURE MOLEKULA DNK



Beograd • Belgrade • 2023.  
IMGGI • IMGGE

<b>70 godina od otkrića sekundarne strukture molekula DNK</b> .....	8
The 70 <sup>th</sup> anniversary of the discovery of DNA secondary structure	
Goran Brajušković	
<b>Varijabilnost mitohondrijskog genskog pula stanovnika Republike Srbije</b> .....	18
Mitochondrial gene pool variability of the residents of the Republic of Serbia	
Slobodan Davidović, Jelena M. Aleksić, Milena Stevanović i Nataša Kovačević Grujičić	
<b>Sekvenciranje dugih fragmenata – sledeći nivo genomskih istraživanja</b> .....	38
Long read sequencing – the next level in genomic research	
Dušanka Savić-Pavićević, Lana Radenković, Luka Velimirov, Nemanja Radovanović, Anastasija Ninković, Nemanja Garai, Miloš Brkušanin, Marko Panić, Jovan Pešović	
<b>Stereotipija B-ćelijskog receptora u hroničnoj limfocitnoj leukemiji</b> .....	58
B-cell receptor stereotypy in chronic lymphocytic leukemia	
Teodora Karan-Đurašević	
<b>Sadašnjost i budućnost primene sekvenciranja nove generacije za retke bolesti</b> .....	78
Present and future of next-generation sequencing application for rare diseases	
Maja Stojiljković i Jovana Komazec	
<b>Uloga vazopresinskog sistema paraventrikularnog jedra u razvoju hipertenzije</b> .....	90
The role of paraventricular nucleus vasopressin system in development of hypertension	
Bojana Stevanović, Nina Japundžić-Žigon	
<b>Antioksidativni i antiinflamatorni efekti suplementacije orasima (<i>Juglans regia</i> L.) na srce u metaboličkom sindromu izazvanom ishranom bogatom fruktozom</b> .....	106
Antioxidative and antiinflammatory effects of walnut supplementation ( <i>Juglans regia</i> L.) on heart with fructose-rich diet-induced metabolic syndrome	
Maja Bubić, Maja Živković	
<b>PHACTR1 u kardiovaskularnim bolestima: od studija asocijacije na celokupnom genomu do funkcionalnih studija</b> .....	122
PHACTR1 in cardiovascular disease: from genome-wide association studies to functional studies	
Jovana Kuveljić, Tamara Djurić	
<b>Uloga ciljanih (epi)genetičkih modifikacija u potencijalnoj terapiji dijabetesa</b> .....	138
The role of targeted (epi)genetic modifications in potential diabetes therapy	
Marija Đorđević, Svetlana Dinić, Mirjana Mihailović, Aleksandra Uskoković, Nevena Grdović, Jelena Arambašić Jovanović, Melita Vidaković	
<b>Uticaj delecije gena <i>Mif</i> na razvoj gojaznosti i steatoze jetre kod miševa na režimu ishrane obogaćene fruktozom</b> .....	151
The effects of deletion of the <i>Mif</i> gene on the development of obesity and hepatic steatosis in mice on fructose enriched diet	
Ljupka Gligorovska i Ana Djordjevic	
<b>Varijante i transkripcija gena koji kodiraju komponente leptinskog signalnog puta, inflamacije i antioksidativne zaštite u patogenezi multiple skleroze</b> .....	168
Variants and transcription of genes of the leptin signaling pathway, inflammation and antioxidant protection in pathogenesis of multiple sclerosis	
Ivana Kolić, Ljiljana Stojković	
<b>Parkinsonova bolest – dokle se stiglo?</b> .....	184
Parkinson's disease – state of the art	
Jadranka Miletić Vukajlović, Dunja Drakulić	
<b>Značaj farmakogenetike u terapijskom pristupu akutnog ishemijskog moždanog udara rekombinovanim tkivnim aktivatorom plazminogena</b> .....	205
Importance of pharmacogenetics for ischemic stroke therapy with recombinant tissue plasminogen activator	
Marija Dušanović Pjević	
<b>Beta-adrenergički receptori i kinaze uključene u proces njihove nishodne regulacije u eksperimentalnom modelu kardiomiopatije izazvane doksorubicinom</b> .....	218
Beta-adrenergic receptors and kinases involved in the process of their downregulation in experimental model of cardiomyopathy induced by doxorubicin	
Marija Kosić, Zorica Nešić, Nina Žigon	
<b>Uticaj genetičkih faktora na efikasnost i toksičnost terapije metotreksatom kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom</b> .....	232
Genetic factors impacting the efficacy and toxicity of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients	
Milka Grk	
<b>Ekstrakti briofita kao imunomodulatori</b> .....	245
Bryophyte extracts as immunomodulators	
Tanja Lunić, Bojan Božić, Biljana Božić Nedeljković	
<b>Struktura, funkcija i regulacija ekspresije gena za akvaporine pri suši kod biljaka</b> .....	256
Structure, function and regulation of aquaporin gene expression during drought in plants	
Marija Đurić	
<b>Identifikacija gena za arabinogalaktanske proteine (AGP) biljaka korišćenjem metoda mašinskog učenja</b> .....	269
Identification of AGP genes of plants using machine learning methods	
Danijela Paunović	

## **Predgovor**

Prošlo je 70 godina od otkrića sekundarne strukture molekula DNK. Od tog momenta molekularna biologija se razvija neverovatnom brzinom. „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ u svakom poglavlju pokazuju fascinantne domete koje dostiže molekularna biologija našeg vremena. I Nobelove nagrade se skoro svake godine dodeljuju za postignuća iz ove naučne discipline. A naši molekularni biolozi drže korak sa modernim trendovima. Jedan od autora ovog Zbornika govori : „Bez sumnje, ono što je otkriće elektrona bilo za 20. vek to su otkrića genomike za 21. vek.“ Autori „Trendova u molekularnoj biologiji 3“ ni najmanje ne sumnjaju u to.

Ove godine TMB3 prati i suplement, Knjiga apstrakata Drugog kongresa molekularnih biologa Srbije (CoMBoS2). Pod pokroviteljstvom Srpskog društva za molekularnu biologiju, Beograd je bio 2023. godine mesto susretanja molekularnih biologa Srbije, regiona i Evrope. Doprinos Kongresu, koji su obeležila inspirativna predavanja i inovativne naučne ideje, dali su svi molekularni biolozi Srbije. Formula uspešnosti i ovde je bila aktuelna:

**„Svi za jednog, jedan za svi!“**

**Sonja Pavlović**

## Iz recenzija Tematskog zbornika *Trendovi u molekularnoj biologiji*

Treći broj *Trendova u molekularnoj biologiji* predstavlja nastavak dobre prakse prikazivanja najboljih naučnih radova mladih istraživača Republike Srbije u oblasti molekularne biologije, kao i najznačajnijih otkrića i metodoloških pomaka u ovoj oblasti. Osim ovog glavnog cilja, *Trendovi* ne zaboravljaju značajne godišnjice i podsećanja na najznačajnija dostignuća i prekretnice u razvoju molekularne biologije. Tako je u ovom trećem broju prikazan jedan od temeljnih radova u ovoj oblasti – 70 godina od otkrića sekundarne strukture DNK. Radovi koji su obeležili prošlu godinu i koji su ovde prikazani odnose se na proučavanje genoma starih humanih populacija i evolucije (Nobelova nagrada za fiziologiju i medicinu 2022), a metodološki pomak je sekvenciranje dugih fragmenata DNK.

*Trendovi u molekularnoj biologiji* 3 svojim sadržajem u potpunosti su opravdali naziv koji nose – prikazani radovi su tematski aktuelni, inspirativni i veoma značajni u naučnom i širem društvenom smislu. Ova publikacija predstavlja svojevrsni presek stanja u molekularnoj biologiji u Srbiji i deo je napora da se prate trendovi i drži korak sa molekularnom biologijom u svetu. Zbog značaja koji ima, nadam se da će se trend objavljivanja *Trendova* nastaviti i narednih godina.

**Dr Svetlana Radović, redovni profesor,  
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu**

Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ je treći broj u nizu izdanja koje ima za cilj da prikaže naučne rezultate iz oblasti molekularne biologije koje su ostvarili naučnici iz Srbije u prethodnoj godini. Sačinjen je od 18 poglavlja, od kojih 12 predstavljaju revijske radove proizašle iz doktorskih disertacija mladih doktora nauka u kojima je prikazan njihov doprinos određenoj naučnoj oblasti molekularne biologije koja je povezana sa temom njihove disertacije. Preostalih 6 poglavlja su prikazi aktuelnih tema iz molekularne biologije u kojima su naši naučnici dali svoj značajni doprinos. Uvodno poglavlje je posvećeno jubileju, sedamdesetogodišnjici od otkrića strukture molekula DNK, momentu kad je molekularna biologija krupim koracima krenula ka budućnosti, u kojoj je uz ITK tehnologije postala vodeća nauka.

Veliki broj poglavlja iz Zbornika (12) je posvećen istraživanjima iz oblasti biomedicine. To je, očigledno, najznačajnija tema za naše istraživače koji se bave molekularnom biologijom. Tu su i 3 poglavlja iz oblasti farmakogenomike, koja predstavlja najnoviji trend u medicini – personalizovana (precizna) medicina. Ova 3 rada svedoče o tome da naši naučnici prate najnovija stremljenja u medicini. Posebno treba istaći doprinos mladih istraživača iz grupe medicinskih fakulteta ovom izdanju. Čak četvoro istraživača sa Medicinskog fakulteta i jedan sa Stomatološkog fakulteta su priložili poglavlja nastala iz njihovih doktorskih disertacija. Ovo pokazuje da medicina u Srbiji prati svetske trendove. Ovaj broj Tematskog zbornika svedoči i o tome da su značajna postignuća molekularnih biologa u Srbiji donela napredak našoj medicini. Prva dva broja Tematskog zbornika „Trendovi u molekularnoj biologiji 1 i 2“ su doživela veliko interesovanje. Imala su i svoju promociju na Sajmu knjiga. Interesovanje autora da objave svoje rezultate u tematskom zborniku „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ govori da je ovaj tip publikacije nedostajao našoj naučnoj zajednici.

**Dr Vesna Škodrić Trifunović, redovni profesor,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu**

Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ sadrži prikaze nekih od najznačajnijih tema u molekularnoj biologiji, počev od ovogodišnjeg jubileja - 70 godina od otkrića sekundarne strukture molekula DNK, preko odabira aktuelnosti koje su obeležile prethodnu godinu u svetu, do naučnih rezultata iz ove oblasti koje su ostvarili istraživači iz Srbije. U okviru Aktuelnih tema, sumirani su rezultati istraživanja iz oblasti fiziologije i medicine za koje je u 2022. godini dodeljena Nobelova nagrada, a odnose se na genomiku starih humanih populacija i evoluciju. Takođe, dat je i prikaz metode sekvenciranja dugih fragmenata, koja je po časopisu *Nature Methods* odabrana za metodu 2022. godine. Preostale teme su iz oblasti kojima se bave istraživači iz Srbije, a koje uključuju istraživanja iz biomedicine, farmakogenomike, kao i molekularne biologije biljaka. Važno je istaći da su mladi doktori nauka aktivno učestvovali u izradi ovog Zbornika, tako da 12 poglavlja u okviru navedenih oblasti predstavljaju revijske radove proizašle iz njihovih doktorskih disertacija odbranih u prethodnoj godini.

Značajno je da se ovaj Tematski zbornik objavljuje već treću godinu za redom, kao i to da su u njegovoj realizaciji ove godine učestvovali istraživači iz različitih naučnih instituta (3) i fakulteta (3) Univerziteta u Beogradu. Ove činjenice ohrabruju, ukazujući da u našoj zemlji postoji kontinuitet u istraživanjima u molekularnoj biologiji koja su aktuelna u svetu, uz to da su dobijeni rezultati iz ove oblasti dostupni i široj javnosti na maternjem jeziku. „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ je tematski zbornik u kome su objedinjeni rezultati fundamentalnih i primenjenih istraživanja u molekularnoj biologiji ostvarenih u našoj zemlji, iz tematskih oblasti koje su prepoznate i aktuelne u svetu.

**Dr Gordana Nikčević, naučni savetnik,  
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo  
Univerzitet u Beogradu**

## **PHACTR1 u kardiovaskularnim bolestima: od studija asocijacije na celokupnom genomu do funkcionalnih studija**

**Jovana Kuveljić, Tamara Djurić**

Laboratorija za radiobiologiju i molekularnu genetiku, Institut za nuklearne nauke Vinča, Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerzitet u Beogradu

Kontakt: [jovana@vin.bg.ac.rs](mailto:jovana@vin.bg.ac.rs)

### **Apstrakt**

Gen za regulator protein fosfataze i aktina 1 (eng. *protein phosphatase and actin regulator 1, PHACTR1*) je ušao u žižu interesovanja kada je u studijama asocijacije na celokupnom genomu pokazao značajnu povezanost sa različitim fenotipovima kardiovaskularnih bolesti (KVB). Nekoliko validacionih studija je istaklo uticaj varijanti gena *PHACTR1* na koronarnu bolest, infarkt miokarda, kalcifikaciju arterija i disekciju cervikalnih arterija. Vodeća varijanta rs9349379 je pokazala protektivan ili štetan efekat na KVB, jasno definišući podelu na bolesti u čijoj osnovi je ateroskleroza i one do kojih dovode drugi procesi. U srpskoj populaciji, analiziran je haplotipski efekat tri varijante gena *PHACTR1*, rs9349379 A/G, rs2026458 C/T i rs2876300 A/G, na aterosklerozi karotidnih i koronarnih arterija, kao i njihov efekat na transkripciju gena *PHACTR1* u karotidnom plaku i mononuklearnim ćelijama periferne krvi. Na ovom polju se vodi dugogodišnja polemika oko toga da li je varijanta rs9349379 povezana sa KVB preko funkcionalnog uticaja na *PHACTR1* ili na gen za endotelin 1, *EDN1*. U funkcionalnim studijama je predloženo nekoliko mehanizama delovanja *PHACTR1* na kardiovaskularni sistem imajući u vidu da interaguje sa dva esencijalna ćelijska proteina, protein fosfatazom 1 i G-aktinom. U ovom radu dat je pregled dosadašnjih istraživanja *PHACTR1* u KVB.

**Ključne reči:** *PHACTR1*; kardiovaskularne bolesti; ateroskleroza; studije asocijacije na celokupnom genomu; genska varijanta; haplotip

## ***PHACTR1* in cardiovascular diseases: from genome-wide association studies to functional studies**

**Jovana Kuveljić, Tamara Djurić**

Laboratory for Radiobiology and Molecular Genetics, "Vinča" Institute of Nuclear Sciences,  
National Institute of the Republic of Serbia, University of Belgrade, Belgrade

Correspondence: jovana@vin.bg.ac.rs

### **Abstract**

Protein phosphatase and actin regulator 1 (*PHACTR1*) gene entered the spotlight when it showed a significant association with various phenotypes of cardiovascular diseases (CVD) in genome-wide association studies. Several validation studies have highlighted the impact of *PHACTR1* variants on coronary artery disease, myocardial infarction, arterial calcification, and cervical artery dissection. The leading *PHACTR1* variant rs9349379 showed a protective or pathogenic effect on CVD, clearly defining the division into atherosclerosis-based diseases and those caused by other processes. In Serbian population, analysis has been conducted on haplotype effect of three *PHACTR1* gene variants, rs9349379 A/G, rs2026458 C/T and rs2876300 A/G, on carotid and coronary atherosclerosis, as well as their effect on *PHACTR1* mRNA level in carotid plaque tissue and peripheral blood mononuclear cells. However, there is a long-standing controversy about whether the rs9349379 variant is associated with CVD through a functional effect on *PHACTR1* or on the endothelin 1 gene, *EDN1*. Several mechanisms of action of *PHACTR1* on the cardiovascular system have been proposed in functional studies, considering that it interacts with two essential cellular proteins, protein phosphatase 1 and G-actin. This paper provides an overview of the up to date research conducted on the *PHACTR1* in CVD.

**Key words:** *PHACTR1*; cardiovascular diseases; atherosclerosis; GWAS; gene variant; haplotype



## Uvod

Prema poslednjim podacima Svetske zdravstvene organizacije, u svetu godišnje od posledica kardiovaskularnih bolesti (KVB) umre blizu 18 miliona ljudi, a od toga su u 85% smrtnih ishoda uzročnici infarkt miokarda ili cerebrovaskularni insult. KVB su vodeći uzrok smrtnosti i u Srbiji gde su tokom 2021. godine bile uzročnik preko 40% smrtnih ishoda (<http://www.batut.org.rs/download/publikacije/AKS2021.pdf>).

U osnovi većine KVB nalazi se ateroskleroza, hronična, kompleksna, poligena, inflamatorna bolest krvnih sudova. Razvoj ateroskleroze započinje u ranoj životnoj dobi i traje dugi niz godina. Ključni procesi u patogenezi ateroskleroze su: endotelna disfunkcija, nakupljanje oksidovanih lipida [1], inflamacija [2], transformacija makrofaga u penaste ćelije [3], remodelovanje vanćelijskog matriksa i formiranje aterosklerotskog plaka [4]. Ateroskleroza koronarnih arterija dovodi do zakrčenja arterija koje snabdevaju srce nutrijentima i kiseonikom i omogućavaju funkcionisanje srčanog mišića. Usled nedostatka kiseonika, kardiomiociti odumiru i dolazi do ishemijske povrede srca, odnosno infarkta miokarda (IM) (srčani udar). Nakon IM dolazi do procesa remodelovanja tkiva, koji je u prvoj fazi protektivan proces, ali ako se produži može dovesti do hroničnog narušavanja strukture i funkcije srca [5]. Ateroskleroza karotidnih arterija onemogućava dotok kiseonika i hranljivih materija u prednji deo moždanih hemisfera, optičke nerve i retinu, usled čega dolazi do odumiranja neurona i ishemijskog cerebrovaskularnog insulta (CVI) (moždani udar/šlog) [6]. Tradicionalni faktori rizika za razvoj ateroskleroze su starenje, pol, nivo lipida i šećera u krvi, krvni pritisak, pušenje, ishrana, gojaznost, kao i genetički faktori povezani sa njima [7]. Ipak, većina genskih varijanti za koje je utvrđeno da nose deo genetičkog rizika za KVB nalaze se u okviru gena čiji je tačan uticaj na KVB nepoznat. Jedan od gena za koji se ne zna tačan mehanizam dejstva, a koji je bio izrazito asociiran sa aterosklerozom koronarnih arterija i IM [8], je regulator protein fosfataze i aktina 1 (eng. *protein phosphatase and actin regulator 1, PHACTR1*).

## Regulator protein fosfataze i aktina 1 (PHACTR1)

### Protein PHACTR1

Regulator protein fosfataze i aktina 1 može da interaguje sa protein fosfatazom 1 i G-aktinom [9]. C-terminalni region, zadužen za vezivanje protein fosfataze 1, evolutivno je očuvan kod sva četiri člana ove familije aktin vezujućih regulatora protein fosfataze 1. PHACTR1 poseduje tri RPEL motiva, za koje se vezuje G-aktin, u C-terminalnom regionu i jedan u N-terminalnom regionu. Na oba kraja proteina nalaze se NLS (eng. *nuclear localisation signals*) sekvence [10]. Protein fosfataza 1 (eng. *protein phosphatase 1, PP1*) je enzim uključen u širok spektar fizioloških procesa. Ova serin/treonin fosfataza se sastoji od jedne katalitičke subjedinice (PP1c) i više subjedinica koje svojim vezivanjem za PP1c određuju mesto njene aktivnosti u ćeliji i/ili supstrat na koji će delovati. Postoji preko pedeset ovakvih subjedinica i većina njih poseduje karakterističan domen (RVxF) kojim vezuje PP1c [11]. PHACTR1, takođe ima sličan domen za vezivanje PP1c, LIRF, koji se preklapa sa trećim aktin vezujućim RPEL3 motivom, zbog čega i postoji kompeticija između G-aktina i PP1c [12]. U citoplazmi, kada je koncentracija slobodnog G-aktina velika, dolazi do vezivanja G-aktina za PHACTR1, a onemogućeno je vezivanje PP1c, kao i interakcija importina  $\alpha$ - $\beta$  sa NLS sekvencama i translokacija PHACTR1 u jedro. Nakon Rho-indukovane polimerizacije G-aktina u F-aktin PHACTR1 ulazi u jedro, gde je slobodan da veže PP1c i indukuje formiranje aberantnih aktomiozinskih struktura [10]. U jedru PHACTR1 deluje kao supstrat specifični aktivator protein fosfataze 1, a inhibira aktivnost PP1 prema njenom najčešćem supstratu, fosforilazi a [9]. Jedarni supstrati PHACTR1/PP1c holoenzima uglavnom su komponente citoskeleta i njihovi regulatori. Vezivanjem PHACTR1 C-terminalnog regiona za PP1c formira se novo specifično katali-

tičko mesto, usled rearanžmana hidrofobnog džepa PP1c [12]. Primarna struktura PHACTR1 poseduje osam mesta za fosforilaciju protein kinazom A i sedam za fosforilaciju protein kinazom C, lokalizovanih oko RPEL motiva. Fosforilacijom ovih mesta, potencijalno se na još jedan način menja interakcija PHACTR1 sa aktinom i vrši regulacija veze PP1c sa supstratom [9].

### Gen *PHACTR1*

Gen *PHACTR1* ima preko petstosedamdesethiljada baznih parova i nalazi se na kratkom kraku hromozoma šest, na poziciji 6p24.1. Pokazano je da se sa gena *PHACTR1* može prepisati šest protein-kodirajućih transkripata [13]. Najduži transkript gena *PHACTR1* kodira protein od 580 ak. Njegova transkripcija počinje u egzonu 4 i dobijeni transkript ima 1743 bp. Kratki transkript gena *PHACTR1* je dugačak 435 bp i kodira protein od 144 ak. Početak transkripcije kratkog transkripta je u egzonu 14, koji ostali transkripti ne poseduju. Kratki transkript detektovan je samo u imunskim ćelijama, monocitima. Gen *PHACTR1* daje četiri transkripta srednje dužine: A+, A-, B+ i B-. Oba A transkripta polaze sa egzona 7, koji se ne prepisuje kod ostalih transkripata, dok B transkripti srednje dužine polaze sa egzona 8. Transkripti A+ i B+ poseduju dodatni egzon koji nije prepisan kod ostalih transkripata. Transkripti srednje dužine daleko su prisutniji, mogu se detektovati u makrofagima, endotelskim ćelijama (EĆ) i glatkim mišićnim ćelijama (GMĆ) i različitim tkivima. Svi transkripti gena *PHACTR1* sadrže C-terminalni domen za interakciju sa PP1c, koji je izrazito konzerviran region.

Protein PHACTR1 je najviše zastupljen u mozgu, a zatim slede pluća i testisi, prema bazama podataka, dok je iRNK *PHACTR1* najviše zastupljena u mozgu i krvi, a zatim u srcu i plućima [14]. Slična zapažanja proistekla su i iz pojedinačnih studija na animalnim modelima i humanim panelima tkivnih uzoraka. Najviši nivo transkripcije gena *PHACTR1*, kod miša, bio je otkriven u mozgu, plućima, aorti, bubrezima i srcu [15]. Transkripti *PHACTR1* bili su detektovani i u vaskularnom tkivu miša, u mišijim EĆ i GMĆ, kao i u aterosklerotskim lezijama [16]. Kod pacova, iRNK *PHACTR1* bila je uočena u najvećem obimu u mozgu, ali je bila prisutna i u srcu, plućima, testisima i bubrezima, dok je protein PHACTR1 bio detektovan samo u mozgu [9]. Relativni nivo transkripcije gena *PHACTR1*, u humanim tkivima, bio je visok u srcu, aorti i mozgu, a najviši u srcu nakon infarkta miokarda [17]. Prisustvo proteina PHACTR1, u arterijama zdravih ispitanika, bilo je detektovano u endotelskim i imunskim ćelijama, ali ne i u vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama [18]. U arterijama obolelih od ateroskleroze, protein PHACTR1 bio je lokalizovan u aterosklerotskom plaku, ponajviše u makrofagima i penastim ćelijama, nešto manje u EĆ [18], i izuzetno slabo u GMĆ koronarnih arterija [13]. Do skoro se smatralo da se dugački transkript može detektovati isključivo u mozgu [13, 18], ali je nedavno u makrofagima iz periferne krvi detektovan protein PHACTR1 koji potiče sa dugačkog transkripta [19]. Kratki transkript javlja se samo u imunskim ćelijama, ali protein generisan sa kratkog transkripta do sada nije detektovan.

### Studije asocijacije

U HapMap projektu je identifikovano i mapirano preko tri miliona genskih varijanti u humanom genomu [20], što je omogućilo razvoj novih metoda, a među njima i studija asocijacije na celokupnom genomu (eng. *Genome-Wide Association Studies*, GWAS) (GWA studije) koje analiziraju izuzetno veliki broj genskih varijanti tipa izmene jednog nukleotida (eng. *single nucleotide variant*) duž celog genoma [21]. Prve GWA studije primenjene su u kardiovaskularnim bolestima 2007. godine. Tada su tri nezavisne studije asociirale lokus 9p21 sa povećanim rizikom za nastanak koronarne bolesti (KB) i infarkta miokarda [22-24]. Do danas GWA studije su otkrile 163 nova lokusa u asocijaciji sa KB [25] i pokazale da najveći procenat genetičke varijabilnosti KB nose upravo česte nekodirajuće genske varijante (**Slika 1**), odnosno njihov kumula-

tivni efekat, jer u proseku svaka od ovih varijanti nosi malu genetičku varijabilnost, oko 8%. Zajedno sa nekoliko stotina varijanti pri čijem otkrivanju je prag lažno pozitivnih rezultata podignut na 5% (eng. false discovery rate, FDR), ovih 163 novih lokusa, su odgovorni za oko 40% genetičke varijabilnosti KB.

Gen *PHACTR1* pojavio se u sferi interesovanja istraživača koji proučavaju KVB 2009. godine kada je prvi put genska varijanta iz lokusa 6p24 povezana sa ranim infarktomiokarda. Kathiresan i sar. [8] su u velikoj GWA studiji, koja je u poslednjoj fazi obuhvatila dvadeset pet hiljada ispitanika, pokazali da je varijanta rs12526453 u genu *PHACTR1* dostigla predodređenu GWAS značajnost ( $p < 5 \times 10^{-8}$ ) u asocijaciji sa ranim IM. Konzorcijum CARDIoGRAM je 2011. godine, okupio dvadeset dve hiljade ispitanika sa koronarnom bolešću i skoro tri puta više zdravih ispitanika evropskog porekla u najvećoj do tada GWA studiji iz oblasti kardiovaskularnih bolesti [26]. U ovoj studiji validirana je asocijacija lokusa 6p24 sa koronarnom bolesti preko varijante rs12526453, u genu *PHACTR1*. Paralelno, u GWA studiji C4D konzorcijuma na preko četrdeset hiljada ispitanika [27], varijanta rs9349379 u genu *PHACTR1*, je bila najjače asociirana genska varijanta sa KB, što ukazuje na to da je rs9349379 potencijalno bolji marker asocijacije lokusa 6p24 i gena *PHACTR1* sa KB. Iste godine, O'Donnell i sar. su pokazali asocijaciju varijanti rs9349379, rs2026458 i rs12526453, u genu *PHACTR1*, sa kalcifikacijom koronarnih arterija (KKA) na skoro deset hiljada učesnika u GWA studiji [28]. Varijante koje su pokazale značajnu povezanost sa KKA, validirane su i u GWA studiji sa preko trideset četiri hiljade ispitanika, od kojih je skoro sedam hiljada imalo IM [28]. Među njima se varijanta rs9349379 u genu *PHACTR1* izdvojila kao genska varijanta najjače asociirana sa IM. Pechlivanis i sar. potvrdili su asocijaciju rs9349379, rs2026458 i rs12526453 sa KKA i istakli varijantu rs9349379 kao vodeću [29]. Bevan i sar. su 2012. godine ispitivali asocijaciju cerebrovaskularnog insulta i genskih varijanti, prethodno povezanih, u GWA studijama, sa različitim fenotipovima KB. Varijanta rs12526453 u genu *PHACTR1* asociirana je sa CVI, na uzorku od deset hiljada ispitanika, od kojih je četiri hiljade imalo akutni događaj CVI [30]. Udruženi konzorcijumi CARDIoGRAMplusC4D, 2012. godine, dostigli su preko 190000 ispitanika, a u studiji je identifikovano petnaest novih lokusa potencijalno značajnih za nastanak i razvoj koronarne bolesti [31]. Dodatna ispitivanja u ovoj studiji ukazala su na to da *PHACTR1* lokus ne pokazuje značajnu asocijaciju ni sa jednim od puteva povezanih sa tradicionalnim faktorima rizika [31].

GWA studije su značajne jer mogu ukazati na nove pravce istraživanja, ali zahtevaju validaciju rezultata i funkcionalne studije pogotovo kada ukazuju na gene koji ranije nisu povezivani sa ispitivanim fenotipom i faktorima rizika. Nakon GWA studija razvijeni su različiti tipovi studija koje su ispitivale funkcionalnost novo-otkivenih varijanti. Za razliku od GWA studija koje su tražile asocijaciju jednog fenotipa među hiljadama varijanti, studije asocijacije genskih varijanti sa fenotipom (eng. *Phenome-Wide Association Studies*, PheWAS), polazile su od genske varijante i tražile asocijaciju među hiljadama dobro definisanih fenotipova [32]. PheWA studija potvrdila je asocijaciju genske varijante rs9349379 sa koronarnom bolešću i migrenom [33]. Zatim su usledile studije bazirane na drugom Mendelovom zakonu o slučajnom izboru (eng. *Mendelian Randomization (MR) Studies*) kojima je cilj bio da utvrde da li je asocijacija između biomarkera/genske varijante i fenotipa/bolesti uzročno-posledična [34]. Jedan od osnovnih preduslova za ispitivanje u MR studiji bio je da genska varijanta utiče samo na jedan fenotip, tj. da nije plejotropna. Samim tim većina varijanti iz GWA studija, uključujući i varijante u genu *PHACTR1*, nisu odgovarale uslovima MR studija. Takođe, studije asocijacije celokupnog egzoma (eng. *Exome-Wide Association Studies*, EWAS) [35], nisu imale značaja za *PHACTR1* lokus, imajući u vidu da nijedna genska varijanta iz ovog regiona, koja je do sada bila asociirana sa KVB, nije u protein-kodirajućim regionima [17].

Katalog GWA studija [36] je, u aprilu 2023. godine, pokazao da su 62 varijante u genu *PHACTR1* asociirane sa 156 humanih osobina ili stanja (bolesti) u skoro 134 GWA studija. Najveći broj asocijacija bio je sa

stanjima vezanim za kardiovaskularni sistem, a posebno za koronarnu bolest, a samo nekolicina varijanti povezana je sa više različitih stanja ili asocirana sa istim stanjem u više studija. Varijanta rs9349379 istakla se kao vodeća genska varijanta u *PHACTR1* lokusu (**Slika 2**) i asocirana je najčešće sa koronarnom bolešću [27, 31], pa zatim sa kalcifikacijom koronarnih arterija [28], sistolnim krvnim pritiskom [37], disekcijom cervikalnih arterija [38], i migrenom [39]. Varijanta rs12526453 prva je varijanta gena *PHACTR1* koja je asocirana sa kardiovaskularnim fenotipom, i to sa ranim IM [8], zatim je povezana sa koronarnom bolešću [26], kalcifikacijom koronarnih arterija [28] i cerebrovaskularnim insultom [30]. Genska varijanta rs2026458 asocirana je sa kalcifikacijom koronarnih arterija [28, 29], kao značajnim faktorom rizika za razvoj i progresiju ateroskleroze.

U srpskoj populaciji, analiziran je haplotipski efekat tri varijante gena *PHACTR1*, rs9349379 A/G, rs2026458 C/T i rs2876300 A/G, na aterosklerozi karotidnih i koronarnih arterija [40, 41]. Generalno, ispitivanje genskih varijanti u haplotipu daje veću snagu studiji, pruža direktni uvid u odnos ispitivanih varijanti na hromozomu i omogućava uspostavljanje asocijacije kompleksne bolesti sa multi-alelnim genskim markerom. Kod ispitanika sa aterosklerozom karotidnih arterija, Kuveljić i sar. su pokazali značajnu i nezavisnu asocijaciju haplotipa ACA, varijanti gena *PHACTR1*, sa prisustvom karotidnog plaka u odnosu na referentni haplotip GTA [40]. Ipak, kod ispitanika sa aterosklerozom koronarnih arterija, nije bilo značajne asocijacije između varijanti u genu *PHACTR1* i prvog IM ni pojedinačno ni u haplotipu [41]. Ovakav rezultat dobijen je i u GWA studiji CHARGE konzorcijuma, gde na znatno većem broju ispitanika nije pokazana asocijacija gena *PHACTR1* ni sa IM, ni sa KB [42]. Na početku ove prospektivne studije dvadeset četiri hiljade ispitanika bilo je bez KB i IM da bi nakon, u proseku, osam godina 10% ispitanika razvilo KB, a više od 6% doživelo IM. Ni u jednoj od ovih grupa ispitanika nije pokazana asocijacija sa genskom varijantom iz *PHACTR1* lokusa [42]. Kuveljić i sar. su se, zatim, osvrnuli na uticaj *PHACTR1* varijanti na proces remodelovanja leve komore srca tokom 6 meseci od IM, međutim nisu pokazali asocijaciju sa promenom ehokardiografskih parametara strukture i funkcije leve komore srca [41]. U studiji Kelloniemi i sar. varijanta rs12526453 gena *PHACTR1* nije imala statistički značajan uticaj na ehokardiografske parametre strukture i funkcije leve komore srca [43]. U istoj studiji Kuveljić i sar. su pokazali asocijaciju ređeg alela G varijante rs2876300 gena *PHACTR1* sa višesudovnom bolešću (VSB) srca [41], koja predstavlja teži oblik bolesti, jer je povezana sa većom smrtnošću u odnosu na jednosudovnu bolest [44]. Slična asocijacija pokazana je u libanskoj populaciji između varijanti u genu *PHACTR1* i broja krvnih sudova sa stenozom [45], gde je jačina asocijacije rasla sa brojem krvnih sudova koji su imali stenozu.

Pleiotropni efekat gena *PHACTR1* ogleda se u asocijaciji varijante rs9349379 sa više različitih fenotipova (**Slika 3**). Njen ređi alel G asociran je sa rizikom za razvoj KV fenotipova u čijoj osnovi je ateroskleroza, kao što su koronarna bolest, IM i KKA. Dok, je sa druge strane alel A povezan sa rizikom za fenotipove u čijoj etiologiji nije ateroskleroza, kao što su fibromuskularna displazija (FMD) [46], disekcija cervikalnih arterija [38], spontana disekcija koronarnih arterija [47] i migrena [39, 48]. FMD je neinflamatorna, neaterosklerotska bolest srednjih krvnih sudova, a često je neidentifikovan uzrok hipertenzije ili cerebrovaskularnog insulta. U studiji Kiando i sar. na uzorku od četrsto ispitanika sa FMD i oko dve i po hiljade zdravih ispitanika pokazana je asocijacija alela A varijante rs9349379 sa povećanim rizikom za FMD [46]. Migrena, aneurizma i disekcija arterija mogu biti kliničke manifestacije FMD i češće su kod obolelih od FMD, nego u opštoj populaciji. Pleiotropni efekat genske varijante rs9349379 najbolje je oslikan u meta-analizi u kojoj su upoređene GWA studije CARDIoGRAM i C4D konzorcijuma sa GWA studijom o migreni [49], gde je *PHACTR1* lokus pokazao najjaču asocijaciju sa oba fenotipa. Moguće je da genska varijanta rs9349379 ima biološki efekat koji rezultuje različitim posledicama u KV bolestima, kao što na primer, proces ateroskleroze vodi zadebljanju zida arterije i smanjenju

njene elastičnosti, što sa druge strane smanjuje predispoziciju za nastanak povreda u zidu arterije, koje su glavno obeležje disekcije arterije.

### Transkripcija gena *PHACTR1*

Uticaj varijanti gena *PHACTR1* na njegovu transkripciju ispitivan je u nekoliko studija. U većini studija pokazano je da je vodeća varijanta rs9349379 eQTL (eng. *expression quantitative trait locus*) za gen *PHACTR1* [17]. Ipak, bila je dovoljna jedna studija koja to nije potvrdila [33], da se pokrene dugogodišnja polemika na temu da li je varijanta rs9349379 povezana sa KVB preko funkcionalnog uticaja na *PHACTR1* ili na gen za endotelin 1, *EDN1*.

Beaudoin i sar. [17] dokazali su, na uzorku od 25 koronarnih arterija, da varijanta rs9349379 značajno utiče na transkripciju gena *PHACTR1*. U eksperimentu na HUVEC nuklearnim ekstraktima su pokazali da ređi alel G narušava mesto vezivanja transkripcionog faktora MEF2A (eng. *myocyte enhancer factor 2A*), čime dovodi do smanjenja transkripcije gena *PHACTR1* [17]. Transkripcioni faktor MEF2A [50] reguliše rani razvoj kardiovaskularnog sistema kroz procese proliferacije ćelija, diferencijacije mišića i apoptoze. Takođe, prema njihovim rezultatima varijanta rs9349379, u koronarnim arterijama, nije cis-eQTL ni za jedan od protein-kodirajućih gena koji se nalaze na udaljenosti od 1 Mb oko varijante, uključujući gen *EDN1*, kao i još 7 gena: *GFOD1*, *HIVEP1*, *MCUR1*, *NOL7*, *RanBP9*, *SIRT5* i *TBC1D7*. Aguet i sar. su ispitali uticaj varijante rs9349379 na transkripciju gena *PHACTR1* u 44 tkiva iz baze podataka GTEx (eng. *Genotype-Tissue Expression Project* [51]) i pokazali da rs9349379 deluje kao tkivno-specifični eQTL za gen *PHACTR1* u aorti, tibijalnoj i koronarnoj arteriji [52]. U ispitivanim tkivima varijanta rs9349379 je pokazala i uticaj na transkripciju nekodirajuće RNK *RP1-257A7.5* i gena *TBC1D7* [52], ali ne i gena *EDN1*. Sličan rezultat dobili su i Kiando i sar. na kulturi ćelija humanih fibroblasta, gde su pokazali da češći alel A varijante rs9349379 povećava transkripciju gena *PHACTR1* [46]. U studiji u kojoj je proučavana uloga *PHACTR1* varijanti u aterosklerozi karotidnih arterija, Kuveljić i sar. su pokazali asocijaciju haplotipa ACG sa značajno povišenom transkripcijom gena *PHACTR1* u karotidnom plaku, u poređenju sa referentnim haplotipom GTA [40]. Isti haplotip, ACG, asociirali su sa povišenim nivoom transkripcije gena *PHACTR1* i u mononuklearnim ćelijama periferne krvi (MČPK) ispitanika sa aterosklerozom koronarnih arterija šest meseci nakon IM [41]. Haplotip ACG sastoji se od intronskih varijanti rs9349379 A/G, rs2026458 C/T i rs2876300 A/G gena *PHACTR1*, a prema podacima GTEx projekta [51], svaki od alela u haplotipu ACG pojedinačno dovodi do povećanja nivoa transkripcije gena *PHACTR1* u aorti i tibijalnoj arteriji. Prema bazama podataka varijante rs9349379 i rs2876300 nalaze se u okviru genskih pojačivača transkripcije (eng. *gene enhancer*, GH) i potencijalno imaju uticaj na regulaciju transkripcije, bilo preko interakcije sa hromatinom ili izmenom vezujućeg mesta transkripcionih faktora [53]. Pojačivač transkripcije, GH06J012893, u okviru kojeg se nalazi varijanta rs2876300 u mogućnosti je da veže dvadeset četiri transkripcionih faktora i da učestvuje u regulaciji transkripcije pet gena, uključujući gen *PHACTR1*. Genska varijanta rs9349379 nalazi se u okviru pojačivača transkripcije, GH06J012903, koji reguliše transkripciju šest gena [53]. U okviru ENCODE projekta je na uzorku od četiri tkiva aorte [54], pokazano da postoji acetilacija lizina 27 na histonu 3 (H3K27ac) u hromatinu na mestu varijante rs9349379, što je epigenetsko obeležje aktivnog pojačivača transkripcije. Od svih gena čiju transkripciju su u mogućnosti da regulišu dva pomenuta pojačivača transkripcije, jedino je *PHACTR1* protein-kodirajući gen, ostali geni kodiraju mikroRNK (miRNK) i dugačke nekodirajuće RNK (eng. *long non-coding RNA*, lncRNA). Imajući u vidu da su miRNK i lncRNK značajni regulatorni faktori, nije isključeno da bi ispitivane varijante mogle preko njih da utiču na kardiovaskularni sistem.

Opsežna analiza lokusa 6p24 koju su sprovedi Gupta i sar., takođe je izdvojila gensku varijantu rs9349379 kao vodeću u ovom lokusu [33], ali je njihova studija jedina koja je do sada pokazala da varijanta rs9349379



utiče na transkripciju gena *EDN1*, a ne utiče na transkripciju gena *PHACTR1*. Gen *EDN1* lociran je kao i *PHACTR1* na hromozomu 6p24.1, a udaljen je 600 Kb od varijante rs9349379. Poznato je da se različitim hromatinskim rearanžmanima udaljeni regioni mogu dovesti u blizak položaj, ipak prema sprovedenim istraživanjima Gupta i sar., u ovom slučaju je to izuzetno malo verovatno, te je predloženo da do kontakta može doći posredno preko regiona pojačivača transkripcije koji se nalazi na pola puta između varijante rs9349379 i gena *EDN1* [33]. Studija je urađena na indukovanim pluripotentnim matičnim ćelijama diferenciranim u vaskularne ćelije endotela i glatke mišićne ćelije pri čemu je *EDN1* eQTL efekat bio pedeset puta izraženiji u endotelskim ćelijama. U predloženom mehanizmu regulatornog uticaja varijante rs9349379 na gen *EDN1*, dotakli su se plejotropnog efekta na vaskularne bolesti sa kojima je lokus 6p24 asociran. Prema Gupta i sar., povećanje transkripcije gena *EDN1* preko ređeg alela G varijante rs9349379 vodilo je povećanju nivoa proteina EDN1. Vezivanje proteina EDN1 za receptor EDN1A na vaskularnim endotelnim ćelijama dovodi do vazokonstrikcije, proliferacije, produkcije vanćelijskog matriksa i fibroze, što su sve procesi koji doprinose progresiji ateroskleroze i povećavaju rizik za razvoj koronarne bolesti i infarkta miokarda, a paralelno smanjuju rizik od disekcije cervikalne arterije, fibromuskularne displazije i migrene. Sa druge strane, vezivanje EDN1 za receptor EDN1B dovodi do produkcije NO i prostaciklina i posledične vazodilatacije, diureze i natriureze, i tako posredno do smanjenja rizika od nastanka hipertenzije. Ipak, nakon što su Wang i Musunuru replicirali eksperiment Gupta i sar. i nisu dobili isti rezultat [55] postalo je jasno da će biti potrebno još istraživanja da bi se tačno utvrdila veza varijante rs9349379 sa KVB. Wang i Musunuru koristili su isti tip ćelija - humane vaskularne endotelne ćelije i istu metodu - CRISPR/Cas9, i njihovo istraživanje je još jedna potvrda da je varijanta rs9349379 eQTL za gen *PHACTR1*. Takođe, kod Kuveljić i sar., kao i u još nekoliko studija [17, 55], varijanta rs9349379 nije imala statistički značajan uticaj na transkripciju gena *EDN1*, u MČPK ispitanika sa IM, ni pojedinačno ni u haplotipu sa genskim varijantama rs2026458 i rs2876300 [41].

## Funkcionalne studije

Nekoliko istraživačkih grupa ispitivalo je moguće mehanizme delovanja *PHACTR1* u organizmu i proučavalo direktnu ulogu *PHACTR1* u kardiovaskularnom sistemu. Pošli su od utvrđenih podataka da je *PHACTR1* lokus asociran sa kardiovaskularnim bolestima i aterosklerozom koja leži u osnovi mnogih KVB, kao i činjenice da protein *PHACTR1* po svojoj strukturi može da interaguje sa dva izuzetno značajna ćelijska molekula, protein fosfatazom 1 i G-aktinom [9]. U većini studija kombinovana su istraživanja na animalnim modelima i u kulturama ćelija, ali i provera uticaja *PHACTR1* varijanti na humanim uzorcima. Funkcionalne studije ukazale su na učešće *PHACTR1* u različitim procesima u organizmu, kako fiziološkim, tako i patološkim. Učešće gena i proteina *PHACTR1* u procesima kao što su endotelna disfunkcija, inflamacija, kalcifikacija, neovaskularizacija, organizacija citoskeleta i eferocitoza ukazuju na sistemsku povezanost sa procesom ateroskleroze i kardiovaskularnim sistemom. A na ćelijskom nivou, novije studije proširile su polje istraživanja uloge *PHACTR1* u aterosklerotskim procesima i na makrofage koji potiču od monocita, pomerajući fokus sa endotelskih ćelija i glatkih mišićnih ćelija.

Jarray i sar. istraživali su funkcionisanje endotela i proces angiogeneze, pri čemu su otkrili da vaskularni endotelni faktor rasta (eng. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), potentni pro-angiogeni faktor, dovodi do povećane transkripcije gena *PHACTR1* u vaskularnim EĆ [56]. U eksperimentu u kome je smanjen nivo iRNK i proteina *PHACTR1* u EĆ, pomoću utišavajućeg konstrukta RNK *PHACTR1*, pokazali su da odsustvo *PHACTR1* dovodi do redukcije formiranja vaskularnih tubula, što je u osnovni procesa angiogeneze. Takođe, primetili su da je odsustvo *PHACTR1* iz EĆ indukovalo aktivaciju različitih pro-apoptotskih faktora, te su predložili da do obustavljanja formiranja tubula krvnih sudova dolazi putem apoptoze [56]. Ista grupa istra-

živača ukazala je na ulogu PHACTR1 u endotelnoj disfunkciji, a preko regulacije funkcije PP1, uključene u proces produkcije NO [57], glavnog vazodilatatora i medijatora fiziološke funkcije endotela. Pokazali su da je utišavanje transkripcije gena *PHACTR1* u EĆ dovelo do smanjenja fosforilišuće aktivnosti PP1 [58], što je prouzrokovalo nedostatak  $\text{Ca}^{2+}$  u ćeliji, jer je njegov unos preko CREB/ $\text{Ca}^{2+}$  zavisnog puta bio obustavljen. A pošto je i fosforilacija CREB i eNOS, posredstvom AMPK [57], takođe bila obustavljena, došlo je do smanjene produkcije NO, što dovodi do endotelne disfunkcije. Jarray i sar. uočili su značajno povišen nivo različitih pro-aterogenih faktora u EĆ u kojima je utišana transkripcija gena *PHACTR1*, kao i poremećenu organizaciju aktinskih filamenata [57] (**Slika 4**).

Kelloniemi i sar. su indukovali IM kod pacova i uvideli da tada dolazi do smanjenja nivoa iRNK i proteina PHACTR1 [43]. Njihov nivo vraćao se na prethodno stanje nakon dve nedelje. Dalja istraživanja bazirana su na ispitivanju efekta povećanja nivoa iRNK i proteina PHACTR1 kod pacova, što je postignuto adenovirusnim konstruktima. Pokazali su da povišen nivo iRNK *PHACTR1* indukuje značajno povećanje vezivanja transkripcionog faktora SRF (eng. *serum response factor*) za DNK. Budući da SRF reguliše gensku ekspresiju proteina koji omogućavaju kontraktilnu funkciju srca, kao što su skeletni  $\alpha$ -aktin, srčani  $\alpha$ -aktin i teški lanac  $\beta$ -miozina, zaključili su da *PHACTR1* utiče na odnos aktinskih izoformi prisutnih u srčanom tkivu. Kelloniemi i sar. su ispitivali ehokardiografske parametre strukture i funkcije leve komore srca, i uočili da *PHACTR1* ne utiče na njih, ni kod zdravih, ni kod pacova kod kojih je indukovana IM. U studiju je bio uključen i manji broj humanih uzoraka, te je detektovan povišen nivo proteina PHACTR1, ali ne i iRNK, na četiri uzorka srčanog tkiva obolelih od kardiomiopatije u poređenju sa dva uzorka zdravog srčanog tkiva.

Aherrahrou i sar. istraživali su postojanje uzročno-posledične veze između kalcifikacije i nivoa iRNK i proteina PHACTR1 u kulturi GMĆ, poteklih od mišijih vaskularnih EĆ, a takođe i u kulturi GMĆ humane aorte [15]. Pokazali su da pod uticajem kalcifikacije raste nivo transkripcije *PHACTR1*, i u mišijim i u humanim GMĆ. Dodatno su utvrdili, u mišijim GMĆ, da je stepen kalcifikacije direktno proporcionalan nivou transkripcije *PHACTR1*.

Zhang i sar. su ispitivali uticaj oksidativnog stresa na model sistemu endotelnih ćelija humane koronarne arterije [59]. Oksidativni stres indukovana prisustvom oksidovanih lipida u EĆ dovedio je do značajno povišenog nivo iRNK i proteina PHACTR1. Primenom utišavanja transkripcije gena *PHACTR1* u EĆ, pokazali su da odsustvo PHACTR1 smanjuje regrutovanje monocita i ublažava oksidativni stres, tako što dovodi do smanjenja produkcije NO, ali putem smanjenja fosforilacije p47phox, subjedinice NADPH oksidaze (**Slika 4**). Takođe su uočili da PHACTR1, zahvaljujući svojim RPEL domenima, interaguje sa još jednim RPEL proteinom i tako učestvuje u MRTF-A (eng. *myocardin related transcription factor A*) posredovanoj translokaciji p65 u jedro, gde p65 indukuje transkripciju NF- $\kappa$ B, potentnog proinflamatornog faktora [59]. Na taj način je pokazano da PHACTR1 ima važnu ulogu u indukovanju inflamacije izazvane oksidativnim stresom, odnosno prisustvom oksidovanih LDL u EĆ. Zhang i sar., su jedini do sada uporedili nivo transkripcije gena *PHACTR1* u zdravim karotidnim arterijama i karotidnim arterijama sa prisustvom plaka [59]. Iako na malom uzorku (3 vs. 3), pokazali su da je u obolelim karotidnim arterijama bio povišen nivo iRNK *PHACTR1*. Nivo proteina PHACTR1 takođe je bio povišen u plaku, a najviše je bio prisutan u endotelskim ćelijama [59].

Rubin i sar. su proučavali ulogu *PHACTR1* u razvoju disekcije cervikalnih arterija i fibromuskularne displazije na miševima kojima je *PHACTR1* bio utišan ili u EĆ ili u GMĆ [60]. Međutim, nisu uočili nikakve promene u vaskularnom sistemu kod ovih miševa u odnosu na kontrolnu grupu miševa, čak ni kada su dodatno indukovali hipertenziju ili ishemijsku povredu. Sličan rezultat dobili su Wood i sar. proučavajući miševe sa pro-aterogenom *ApoE*<sup>-/-</sup> pozadinom. Ipak, u njihovoj studiji je pokazana asocijacija G alela varijante rs9349379 gena *PHACTR1* sa smanjenom elastičnosti uzlazne aorte, što je nezavisni faktor rizika za razvoj koronarne bolesti [61].

Istraživanja na makrofagima dala su novu perspektivu uloge *PHACTR1* u vaskularnom sistemu. Li i sar. su radili na modelu *PHACTR1*<sup>-/-</sup> miševa (eng. *knockout mice*) i pokazali da odsustvo *PHACTR1* dovodi do progresije ateroskleroze [62]. Primetili su izmenu u fenotipu makrofaga, u korist makrofaga pro-inflamatornog tipa, M1, koji na svojoj površini prikazuju markere TNF- $\alpha$ , IL-6 i iNOS, u odnosu na anti-inflamatorne makrofage, M2, čiji su markeri Arg-1, IL-10 i CD206. Pretpostavka je bila da *PHACTR1* utiče na nivo transkripcije gena uključenih u proces inflamacije, odnosno na MAPK ili CREB signalne puteve koji su regulatori polarizacije makrofaga i njihove transformacije u penaste ćelije [62]. Li i sar. su, dodatno, na uzorku od devedeset ispitanika sa IM i trideset zdravih ispitanika, pokazali da je nivo iRNK *PHACTR1* bio povišen u cirkulišućim monocitima kod ispitanika sa IM u odnosu na ispitanike kontrolne grupe [62]. A takođe je kod ispitanika sa IM primećena izmena u fenotipu makrofaga u korist povećanja broja pro-inflamatornih makrofaga. Nivo iRNK *PHACTR1* u monocitima rastao je sa brojem obolelih koronarnih krvnih sudova, a bio je povišen i u monocitima ispitanika sa plakovima bogatim lipidima i prisutnom tankom fibroznom kapom, na osnovu čega su zaključili da se nivo iRNK *PHACTR1* u monocitima povećavao sa progresijom ateroskleroze [62].

Kasikara i sar. su pokazali da je nivo iRNK *PHACTR1* bio najviši u makrofagima anti-inflamatornog fenotipa i monocitima [19] u odnosu na ostale ćelije prisutne u plaku karotidne arterije. Pokazali su da je snižen nivo transkripcije gena *PHACTR1* u makrofagima, usled prisustva ređeg alela G, varijante rs9349379 gena *PHACTR1*, doveo do defekta u procesu eferocitoze. Do čega je došlo zbog loše organizacije aktinskih filamenata uključениh u fagocitozu ćelija zahvaćenih apoptozom [19], pošto je translokacija PP1 u jedro, posredstvom *PHACTR1*, bila smanjena, pojačavala se defosforilacija lakog lanca miozina, koji učestvuje u organizaciji citoskleta pri fagocitozi. Kasikara i sar., su u makrofagima detektovali proteine *PHACTR1* koji potiču i sa dugačkog transkripta, za koji se do sada smatralo da se može naći samo u mozgu [13, 18]. Takođe su pokazali da alel G dovodi do smanjenja nivoa dugačkog transkripta u makrofagima, a ne utiče na ostale transkripte [19].

## Zaključak

U brojnim studijama *PHACTR1* je pokazao značajnu ulogu u kardiovaskularnom sistemu, ali precizan mehanizam njegovog uticaja na vaskularne bolesti, kao ni efekat varijanti gena *PHACTR1* nije sasvim poznat. Potrebno je još istraživanja da se otkrije jasna pozadina plejotropnog efekta gena *PHACTR1* i da se odgovori na pitanje sa kojim genom varijanta rs9349379 gena *PHACTR1* ima uzročno-posledičnu vezu.

Kardiovaskularne bolesti su najveći uzročnik smrtnosti u svetu. Procena rizika za nastanak fatalnih KV događaja na osnovu tradicionalnih faktora rizika (starenje, pol, porodična istorija KVB, krvni pritisak, dijabetes, lipidni i pušački status) uvedena je u kliničku praksu u poslednjih nekoliko decenija [63], ali i dalje nijedan genski marker nije uvršćen u standardnu kliničku praksu procene rizika. Mnoga znanja koja su proistekla iz genetičkih istraživanja upotrebljena su u razvoju terapije za KVB, ali njihov potpuni potencijal nije iskorišćen u svrhu dijagnostike i prevencije. Od 2015. godine izvedeno je više studija [64, 65], koje su upoređivale procenu rizika za nastanak i razvoj koronarne bolesti na osnovu uobičajenih faktora rizika i na osnovu stepena genetičkog rizika, parametra određenog prema broju genskih varijanti asociiranih sa KB [25]. Pokazalo se da je stratifikacija ispitanika prema stepenu genetičkog rizika jednaka, ako ne i efikasnija od stratifikacije na osnovu konvencionalnih metoda procene rizika za KB. Međutim, većina studija je vršena na ispitanicima evropskog porekla, kao i na ispitanicima sa već potvrđenom KB, tako da su za kliničku primenu potrebna dodatna nezavisna istraživanja. Ipak, prednosti procene stepena genetičkog rizika su brojne, uključujući da je nezavisan od starosti i uobičajenih faktora rizika, zatim, da je u korelaciji sa subkliničkom aterosklerozom, a da je njegovo određivanje lako dostupno i relativno jeftino [25]. Danas se u kliničkoj praksi



terapija uvodi tek kao sekundarna prevencija nakon akutnog događaja, a u budućnosti najviše koristi od procene stepena genetičkog rizika imaće osobe sa procenjenim visokim stepenom genetičkog rizika koje će zato biti uključene u sistem primarne terapijske prevencije.

## Zahvalnica

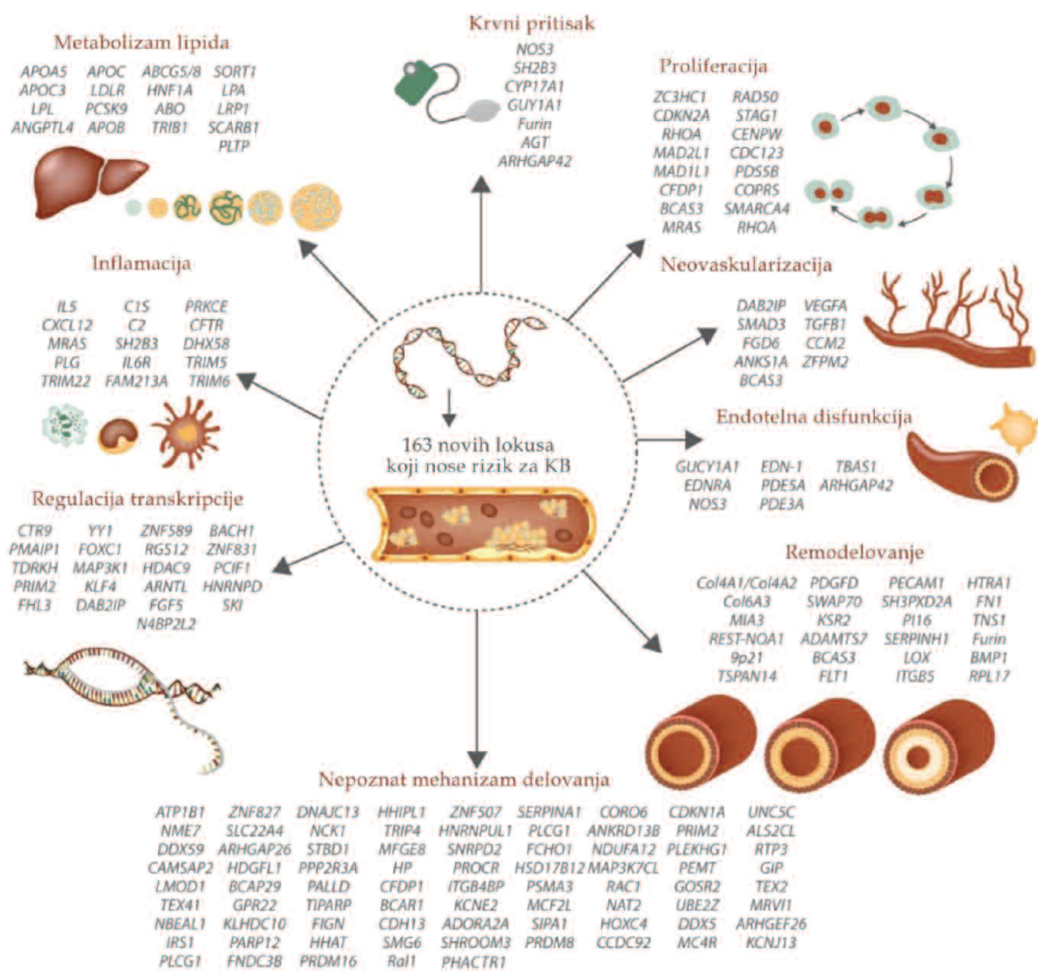
Rad je finansiran sa projekta Ministarstva nauke, tehnološkog razvoja i inovacija Republike Srbije; broj ugovora: 451-03-47/2023-01/200017

## Literatura:

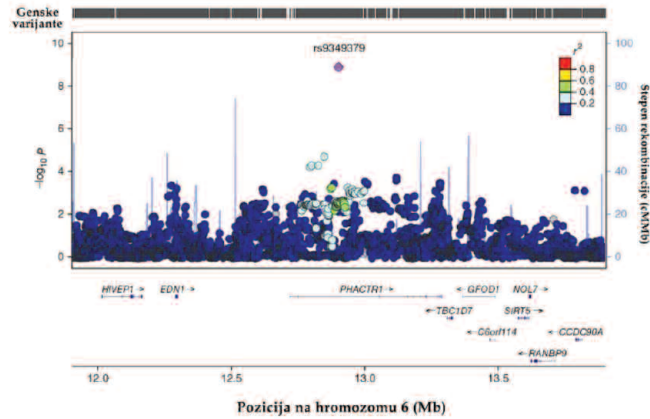
1. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012;1(1):60-74.
2. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *The New England journal of medicine*. 1999;340(2):115-26.
3. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):019-0106.
4. Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, Falk E. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circulation research*. 2014;114(12):1852-66.
5. Frangogiannis NG. Pathophysiology of Myocardial Infarction. *Compr Physiol*. 2015;5(4):1841-75.
6. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammersgaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke*. 2009;40(6):2068-72.
7. Mendis S. The contribution of the Framingham Heart Study to the prevention of cardiovascular disease: a global perspective. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010;53(1):10-4.
8. Kathiresan S, Voight BF, Purcell S, Musunuru K, Ardissono D, Mannucci PM, 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. Epub 2009/02/10.
9. Allen PB, Greenfield AT, Svenningsson P, Haspeslagh DC, Greengard P. Phactrs 1-4: A family of protein phosphatase 1 and actin regulatory proteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(18):7187-92. Epub 2004/04/27.
10. Wiezlak M, Diring J, Abella J, Mouilleron S, Way M, McDonald NQ, et al. G-actin regulates the shuttling and PP1 binding of the RPEL protein Phactr1 to control actomyosin assembly. *Journal of cell science*. 2012;125(Pt 23):5860-72. Epub 2012/09/15.
11. Cohen PT. Protein phosphatase 1—targeted in many directions. *Journal of cell science*. 2002;115(Pt 2):241-56. Epub 2002/02/13.
12. Fedoryshchak RO, Přečová M, Butler AM, Lee R, O'Reilly N, Flynn HR, et al. Molecular basis for substrate specificity of the Phactr1/PP1 phosphatase holoenzyme. *eLife*. 2020;9. Epub 2020/09/26.
13. Codina-Fauteux VA, Beaudoin M, Lalonde S, Lo KS, Lettre G. PHACTR1 splicing isoforms and eQTLs in atherosclerosis-relevant human cells. *BMC medical genetics*. 2018;19(1):97. Epub 2018/06/10.
14. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015;347(6220):1260419.
15. Aherrahrou R, Aherrahrou Z, Schunkert H, Erdmann J. Coronary artery disease associated gene Phactr1 modulates severity of vascular calcification in vitro. *Biochemical and biophysical research communications*. 2017;491(2):396-402. Epub 2017/07/20.
16. Erbilgin A, Civelek M, Romanoski CE, Pan C, Hagopian R, Berliner JA, et al. Identification of CAD candidate genes in GWAS loci and their expression in vascular cells. *Journal of lipid research*. 2013;54(7):1894-905. Epub 2013/05/15.
17. Beaudoin M, Gupta RM, Won HH, Lo KS, Do R, Henderson CA, et al. Myocardial Infarction-Associated SNP at 6p24 Interferes With MEK2 Binding and Associates With PHACTR1 Expression Levels in Human Coronary Arteries. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35(6):1472-9. Epub 2015/04/04.
18. Reschen ME, Lin D, Chalisey A, Soilleux EJ, O'Callaghan CA. Genetic and environmental risk factors for atherosclerosis regulate transcription of phosphatase and actin regulating gene PHACTR1. *Atherosclerosis*. 2016;250:95-105. Epub 2016/05/18.
19. Kasikara C, Schilperoort M, Gerlach BD, Xue C, Wang X, Zheng Z, et al. Deficiency of macrophage PHACTR1 impairs efferocytosis and promotes atherosclerotic plaque necrosis. *J Clin Invest*. 2021;25(145275).
20. Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, Hinds DA, Stuve LL, Gibbs RA, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*. 2007;449(7164):851-61.

21. Lin J, Musunuru K. From Genotype to Phenotype: A Primer on the Functional Follow-up of Genome-Wide Association Studies in Cardiovascular Disease. *Circulation Genomic and precision medicine*. 2018;11(2):30.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Roberts R, Campillo A, Schmitt M. Prediction and management of CAD risk based on genetic stratification. *Trends Cardiovasc Med*. 2020;30(6):328-34.
26. Schunkert H, König IR, Kathiresan S, Reilly MP, Assimes TL, Holm H, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nature genetics*. 2011;43(4):333-8. Epub 2011/03/08.
27. A genome-wide association study in Europeans and South Asians identifies five new loci for coronary artery disease. *Nature genetics*. 2011;43(4):339-44.
28. O'Donnell CJ, Kavousi M, Smith AV, Kardina SL, Feitosa MF, Hwang SJ, et al. Genome-wide association study for coronary artery calcification with follow-up in myocardial infarction. *Circulation*. 2011;124(25):2855-64. Epub 2011/12/07.
29. Pechlivanis S, Muhleisen TW, Mohlenkamp S, Schadendorf D, Erbel R, Jockel KH, et al. Risk loci for coronary artery calcification replicated at 9p21 and 6q24 in the Heinz Nixdorf Recall Study. *BMC medical genetics*. 2013;14:23. Epub 2013/02/12.
30. Bevan S, Traylor M, Adib-Samii P, Malik R, Paul NL, Jackson C, et al. Genetic heritability of ischemic stroke and the contribution of previously reported candidate gene and genomewide associations. *Stroke*. 2012;43(12):3161-7. Epub 2012/10/09.
31. Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, Thompson JR, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nature genetics*. 2013;45(1):25-33. Epub 2012/12/04.
32. Bush WS, Oetjens MT, Crawford DC. Unravelling the human genome-phenome relationship using phenome-wide association studies. *Nat Rev Genet*. 2016;17(3):129-45.
33. Gupta RM, Hadaya J, Trehan A, Zekavat SM, Roselli C, Klarin D, et al. A Genetic Variant Associated with Five Vascular Diseases Is a Distal Regulator of Endothelin-1 Gene Expression. *Cell*. 2017;170(3):522-33 e15. Epub 2017/07/29.
34. Jansen H, Lieb W, Schunkert H. Mendelian Randomization for the Identification of Causal Pathways in Atherosclerotic Vascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016;30(1):41-9.
35. Do R, Stitzel NO, Won HH, Jørgensen AB, Duga S, Angelica Merlini P, et al. Exome sequencing identifies rare LDLR and APOA5 alleles conferring risk for myocardial infarction. *Nature*. 2015;518(7537):102-6.
36. Buniello A, MacArthur JAL, Cerezo M, Harris LW, Hayhurst J, Malangone C, et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019. *Nucleic acids research*. 2019;47(D1):D1005-D12.
37. Surendran P, Drenos F, Young R, Warren H, Cook JP, Manning AK, et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *Nature genetics*. 2016;48(10):1151-61. Epub 2016/09/13.
38. Debette S, Kamatani Y, Metso TM, Kloss M, Chauhan G, Engelter ST, et al. Common variation in PHACTR1 is associated with susceptibility to cervical artery dissection. *Nature genetics*. 2015;47(1):78-83. Epub 2014/11/25.
39. Anttila V, Winsvold BS, Gormley P, Kurth T, Bettella F, McMahon G, et al. Genome-wide meta-analysis identifies new susceptibility loci for migraine. *Nature genetics*. 2013;45(8):912-7. Epub 2013/06/26.
40. Kuveljic J, Djuric T, Stankovic A, Koncar I, Alavantic D, Zivkovic M. PHACTR1 haplotypes are associated with carotid plaque presence and affect PHACTR1 mRNA expression in carotid plaque tissue. *Gene*. 2019;710:273-8. Epub 2019/06/15.
41. Kuveljic J, Djuric T, Stankovic G, Dekleva M, Stankovic A, Alavantic D, et al. Association of PHACTR1 intronic variants with the first myocardial infarction and their effect on PHACTR1 mRNA expression in PBMCs. *Gene*. 2021;775(145428):16.
42. Dehghan A, Bis JC, White CC, Smith AV, Morrison AC, Cupples LA, et al. Genome-Wide Association Study for Incident Myocardial Infarction and Coronary Heart Disease in Prospective Cohort Studies: The CHARGE Consortium. *PLoS one*. 2016;11(3):e0144997. Epub 2016/03/08.
43. Kelloniemi A, Szabo Z, Serpi R, Napankangas J, Ohukainen P, Tenhunen O, et al. The Early-Onset Myocardial Infarction Associated PHACTR1 Gene Regulates Skeletal and Cardiac Alpha-Actin Gene Expression. *PLoS one*. 2015;10(6):e0130502. Epub 2015/06/23.
44. Cayla G, Lattuca B. Long-Term Outcomes on Multivessel Disease STEMI Patients: Which Is the Culprit Lesion?: *J Am Coll Cardiol*. 2019 Dec 24;74(25):3095-3098. doi: 10.1016/j.jacc.2019.10.037.

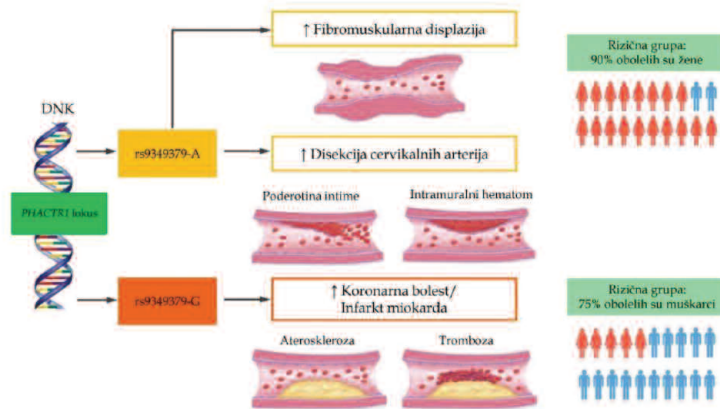
45. Hager J, Kamatani Y, Cazier JB, Youhanna S, Ghassibe-Sabbagh M, Platt DE, et al. Genome-wide association study in a Lebanese cohort confirms PHACTR1 as a major determinant of coronary artery stenosis. *PLoS one*. 2012;7(6):e38663. Epub 2012/06/30.
46. Kiando SR, Tucker NR, Castro-Vega LJ, Katz A, D'Escamard V, Treard C, et al. PHACTR1 Is a Genetic Susceptibility Locus for Fibromuscular Dysplasia Supporting Its Complex Genetic Pattern of Inheritance. *PLoS genetics*. 2016;12(10):e1006367. Epub 2016/10/30.
47. Adlam D, Olson TM, Combaret N, Kovacic JC, Iismaa SE, Al-Hussaini A, et al. Association of the PHACTR1/EDN1 Genetic Locus With Spontaneous Coronary Artery Dissection. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;73(1):58-66.
48. Freilinger T, Anttila V, de Vries B, Malik R, Kallela M, Terwindt GM, et al. Genome-wide association analysis identifies susceptibility loci for migraine without aura. *Nature genetics*. 2012;44(7):777-82.
49. Winsvold BS, Bettella F, Witoelar A, Anttila V, Gormley P, Kurth T, et al. Shared genetic risk between migraine and coronary artery disease: A genome-wide analysis of common variants. *PLoS one*. 2017;12(9):e0185663. Epub 2017/09/29.
50. Jiang Y, Liu HB. Myocyte Enhancer Factor-2A Gene Mutation and Coronary Artery Disease. *Chin Med J*. 2015;128(19):2688-91.
51. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nature genetics*. 2013;45(6):580-5.
52. Aguet F, Brown AA, Castel SE, Davis JR, Mohammadi P, Segrè AV, et al. Local genetic effects on gene expression across 44 human tissues. *bioRxiv*. 2016:074450.
53. Fishilevich S, Nudel R, Rappaport N, Hadar R, Plaschkes I, Iny Stein T, et al. GeneHancer: genome-wide integration of enhancers and target genes in GeneCards. *Database : the journal of biological databases and curation*. 2017;2017:bax028.
54. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*. 2012;489(7414):57-74. Epub 2012/09/08.
55. Wang X, Musunuru K. Confirmation of Causal rs9349379- PHACTR1 Expression Quantitative Trait Locus in Human-Induced Pluripotent Stem Cell Endothelial Cells. *Circulation Genomic and precision medicine*. 2018;11(10):e002327. Epub 2018/10/26.
56. Jarray R, Allain B, Borriello L, Biard D, Loukaci A, Larghero J, et al. Depletion of the novel protein PHACTR-1 from human endothelial cells abolishes tube formation and induces cell death receptor apoptosis. *Biochimie*. 2011;93(10):1668-75. Epub 2011/07/30.
57. Jarray R, Pavoni S, Borriello L, Allain B, Lopez N, Bianco S, et al. Disruption of phactr-1 pathway triggers pro-inflammatory and pro-atherogenic factors: New insights in atherosclerosis development. *Biochimie*. 2015;118:151-61. Epub 2015/09/13.
58. Allain B, Jarray R, Borriello L, Leforban B, Dufour S, Liu WQ, et al. Neuropilin-1 regulates a new VEGF-induced gene, Phactr-1, which controls tubulogenesis and modulates lamellipodial dynamics in human endothelial cells. *Cellular signalling*. 2012;24(1):214-23. Epub 2011/09/24.
59. Zhang Z, Jiang F, Zeng L, Wang X, Tu S. PHACTR1 regulates oxidative stress and inflammation to coronary artery endothelial cells via interaction with NF-kappaB/p65. *Atherosclerosis*. 2018;278:180-9. Epub 2018/10/08.
60. Rubin S, Bougaran P, Martin S, Abelanet A, Delobel V, Pernot M, et al. PHACTR-1 (Phosphatase and Actin Regulator 1) Deficiency in Either Endothelial or Smooth Muscle Cells Does Not Predispose Mice to Nonatherosclerotic Arteriopathies in 3 Transgenic Mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2022;42(5):597-609.
61. Wood A, Antonopoulos A, Chuaiphichai S, Kyriakou T, Diaz R, Al Hussaini A, et al. PHACTR1 modulates vascular compliance but not endothelial function: a translational study. *Cardiovascular research*. 2023;119(2):599-610.
62. Li T, Ding L, Wang Y, Yang O, Wang S, Kong J. Genetic deficiency of Phactr1 promotes atherosclerosis development via facilitating M1 macrophage polarization and foam cell formation. *Clin Sci*. 2020;134(17):2353-68.
63. Goff DC, Jr., Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):12.
64. Mega JL, Stitzel 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 (London, England)*. 2015;385(9984):2264-71.
65. Natarajan P, Young R, Stitzel NO, Padmanabhan S, Baber U, Mehran R, et al. Polygenic Risk Score Identifies Subgroup With Higher Burden of Atherosclerosis and Greater Relative Benefit From Statin Therapy in the Primary Prevention Setting. *Circulation*. 2017;135(22):2091-101.
66. Erdmann J, Kessler T, Munoz Venegas L, Schunkert H. A decade of genome-wide association studies for coronary artery disease: the challenges ahead. *Cardiovascular research*. 2018;114(9):1241-57.



Slika 1. Novi lokusi povezani sa KB u GWA studijama. Slika je modifikovana iz Erdmann i sar, *Cardiovasc Res*, 2018. [66].

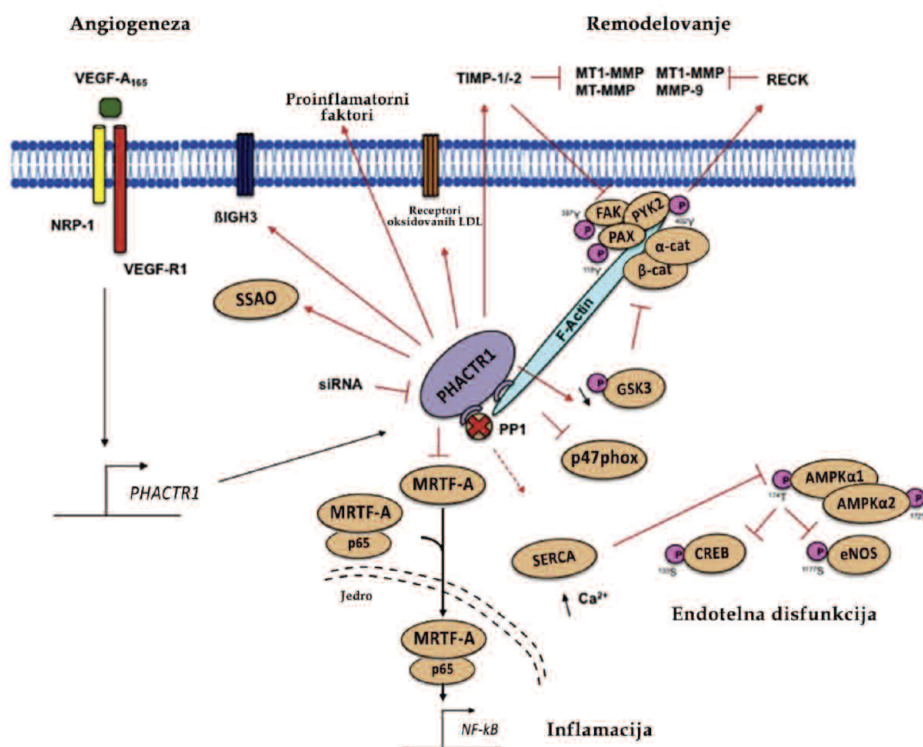


**Slika 2.** Pozicija varijante rs9349379 gena *PHACTR1* u odnosu na okolne varijante i gene na hromozomu 6. Slika je modifikovana iz Debette i sar, *Nat Genet*, 2015. [38].



**Slika 3.** Pleiotropni efekat varijante rs9349379 gena *PHACTR1*. Slika je modifikovana iz Adlam i sar, *J Am Coll Cardiol*, 2019. [47].





**Slika 4.** PHACTR1 u endotelskim ćelijama učestvuje u procesima ključnim za nastanak i razvoj ateroskleroze. Slika je modifikovana iz Jarray i sar, Biochimie, 2015. [57], i Zhang i sar, Atherosclerosis, 2018. [59].



“Trendovi u molekularnoj biologiji 3”  
su podržani od  
**Ministarstva nauke, tehnološkog  
razvoja i inovacija Republike Srbije**

## IMPRESUM

### Trendovi u molekularnoj biologiji, 2023.

Izdavač

**Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,  
Univerzitet u Beogradu**

Urednik

Dr **Sonja Pavlović**, naučni savetnik,  
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo  
Univerzitet u Beogradu

Uređivački odbor

Dr **Ivana Strahinić**, naučni savetnik,  
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo  
Univerzitet u Beogradu

Prof. dr **Ivana Novaković**, redovni profesor,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr **Duška Savić Pavićević**, redovni profesor,  
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Ana Đorđević**, naučni savetnik,  
Univerzitet u Beogradu Institut za biološka istraživanja  
„Siniša Stanković“

Recenzenti

Dr **Svetlana Radović**, redovni profesor,  
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Vesna Škodrić Trifunović**, redovni profesor,  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Gordana Nikčević**, naučni savetnik,  
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo  
Univerzitet u Beogradu

Štampa

**Curent Print**, Beograd

Periodičnost izlaženja publikacije

**Godišnje**

Tiraž

**100 primeraka**

# t tmb

Trendovi u molekularnoj biologiji  
Trends in Molecular Biology

## Autori

Aleksandra Uskoković.....	138
Ana Djordjevic .....	151
Anastasija Ninković .....	38
Biljana Božić Nedeljković .....	245
Bojan Božić.....	245
Bojana Stevanović .....	90
Danijela Paunović.....	269
Dunja Drakulić .....	184
Dušanka Savić-Pavičević.....	38
Goran Brajušković.....	8
Ivana Kolić .....	168
Jadranka Miletić Vukajlović.....	184
Jelena Arambašić Jovanović .....	138
Jelena M. Aleksić.....	18
Jovan Pešović .....	38
Jovana Komazec.....	78
Jovana Kuveljić .....	122
Lana Radenković .....	38
Ljiljana Stojković .....	168
Ljupka Gligorovska .....	151
Luka Velimirov .....	38
Maja Bubić.....	106
Maja Stojiljković.....	78
Maja Živković .....	106
Marija Đorđević .....	138
Marija Đurić .....	256
Marija Dušanović Pjević .....	205
Marija Kosić.....	218
Marko Panić.....	38
Melita Vidaković.....	138
Milena Stevanović.....	18
Milka Grk.....	232
Miloš Brkušanin.....	38
Mirjana Mihailović .....	138
Nataša Kovačević Grujičić .....	18
Nemanja Garai.....	38
Nemanja Radovanović .....	38
Nevena Grdović.....	138
Nina Japundžić-Žigon .....	90
Nina Žigon.....	218
Slobodan Davidović.....	18
Svetlana Dinić .....	138
Tamara Djurić .....	122
Tanja Lunić .....	245
Teodora Karan-Đurašević .....	58
Zorica Nešić .....	218



CIP - Каталогизacija y publikaciji  
Народна библиотека Србије, Београд

577.2

**TRENDVI u molekularnoj biologiji** = Trends in  
Molecular Biology. - 2021, br. 1 (sep.)- . - Beograd :  
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,  
2021- (Beograd : Curent Print). - 28 cm

Godišnje. - Tekst na srp. i engl. jeziku.  
ISSN 2787-2947 = Trendovi u molekularnoj biologiji  
COBISS.SR-ID 45105929