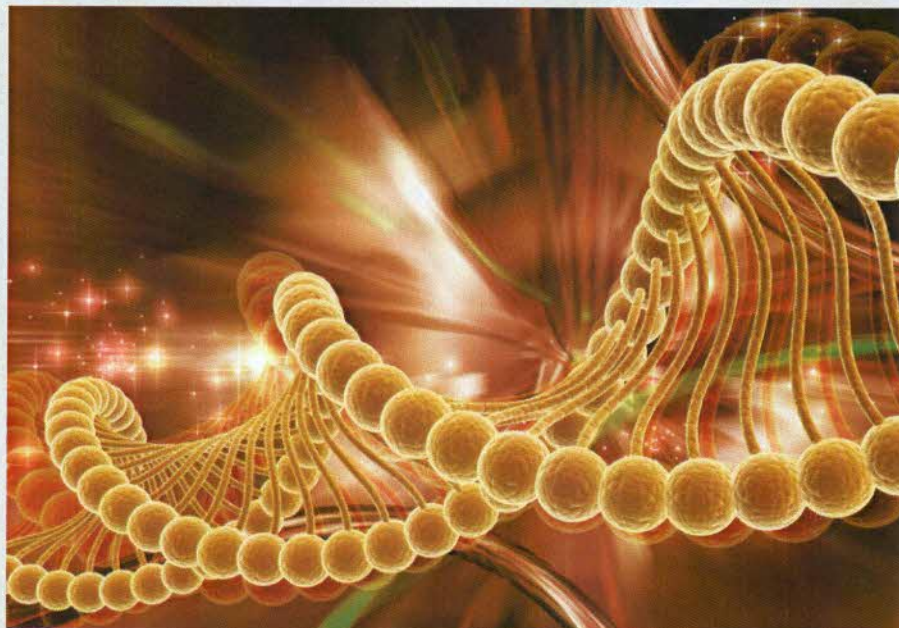




Медицинский вестник

ЮГА РОССИИ



ПАНИНА С.Б.

Полиморфизмы генов как фактор риска развития остеоартроза

**БЕЛОМЕРЯ Т.А., ДАРАГАН Г.Н., ДЕНИСЕНКО В.И.,
РОДЫНА Р.А., ДОМАШЕНКО О.Н., АКИМОВА Л.С.,
ГУСАКОВ Г.Н., АНТОНОВА Л.П., МОХОВИК С.В.**

Организация противоэпидемических мероприятий по локализации очага холеры в Донецкой области

МОХОВ Д.Е., ЩЕНИКОВА Е.Ю., ПЕСОНИНА С.П.

Некоторые аспекты состояния гомеопатической помощи детскому населению Санкт-Петербурга

ISSN 2219-8075



9 772219 807619 >

г. Ростов-на-Дону

**№ 2
2014**



С.Б. Панина

ПОЛИМОРФИЗМЫ ГЕНОВ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОАРТРОЗА

*Южный федеральный университет, кафедра биохимии и микробиологии,
344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Б. Садовая, 105/42; e-mail: tailana@donnetwork.ru*

Известно, что остеоартроз как распространенная форма дегенеративной патологии сустава имеет важный генетический компонент. Проведен анализ литературных источников, касающихся роли различных кандидатных генов в развитии остеоартроза, при этом много внимания уделено полиморфизму генов матриксных металлопротеиназ, их ингибиторов и генов интерлейкинов. Статья детально описывает результаты современных полногеномных анализов и мета-анализов ассоциаций полиморфизмов с данным заболеванием. Также обсуждается вопрос связи эпигенетических изменений и риска развития остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, полиморфизмы генов, полногеномный поиск ассоциаций, кандидатные гены, матриксные металлопротеиназы.

S.B. Panina

GENETIC POLYMORPHISMS AS THE RISK FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF OSTEOARTHRITIS

*Southern Federal University, Biochemistry and microbiology department,
105/42 B.Sadovaya st, Rostov-on-Don, 344006; e-mail: tailana@donnetwork.ru*

It's well-known that osteoarthritis (OA) is a widespread form of degenerative joint disorder that has the significant genetic component. The studies concerning the role of various candidate genes in the OA development are analyzed; much attention is given to the exploration of matrix metalloproteinases, their inhibitors and interleukin genes polymorphisms. The paper describes the results of up-to-date genome-wide association scanning and meta-analyses of polymorphisms associated with osteoarthritis in detail. The paper also considers the problem of the linkage between epigenetic alterations and the susceptibility to OA.

Key words: osteoarthritis, genetic polymorphisms, GWAS, candidate genes, matrix metalloproteinases.

Генетическая вариабельность, ограниченная одним видом, получила название генетического полиморфизма. Генетический полиморфизм может быть качественным, когда происходят замены нуклеотидов, либо количественным, когда в ДНК варьирует число нуклеотидных повторов различной протяженности. Тот и другой виды полиморфизма встречаются как в смысловых (белок-кодирующих), так и во внегенных последовательностях молекулы ДНК. Генетический полиморфизм можно определить как менделевский признак, встречающийся в популяции по крайней мере в 2 вариантах с частотой не менее 1% для каждого. Наследуемые полиморфные изменения генов играют решающую роль в определении уникального генетического профиля каждого человека, оценке его наследственной предрасположенности к различным частым мультифакториальным заболеваниям. На сегодняшний день выявлены генетические полиморфизмы, ассоциированные с такими заболеваниями, как бронхиальная астма, сердечно-сосудистые, онкологические заболевания, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, сахарный диабет, остеопороз, иммунные нарушения, ожирение, депрессия и др. [1].

Остеоартроз (ОА) – распространенная форма суставной патологии, дегенеративное заболевание, затрагивающее хрящ и другие суставные ткани, ведущее к потере физической активности и резко снижающее качество жизни населения развитых стран, в основе которого могут лежать различные причины, включая биохимические и механические факторы [2]. Остеоартроз диагностируется у 10-12% населения, при этом заболеваемость увеличивается с возрастом: у людей старше 65 лет ОА встречается в 97% случаев. Наиболее часто поражаемыми участками являются суставы рук, колени, бедра и позвоночник.

Остеоартроз, в том числе ОА коленного сустава, имеет важный генетический компонент, и многие исследования показали роль различных кандидатных генов в развитии ОА коленного и тазобедренного суставов [3]. Тем не менее, отдельные рассматриваемые генетические полиморфизмы не являются мутациями, с большой вероятностью повышающими риск развития ОА. Существуют работы, изучающие, могут ли несколько генетических полиморфизмов, ассоциированных с ОА в отдельности, действительно способствовать риску возникновения данного заболевания. Такие исследования включают анализ



относительно большого числа кандидатных генов, т.е. определенной их сети. В частности, наиболее продуктивный подход к анализу ассоциаций с заболеваниями – полногеномный поиск ассоциаций, GWAS (genome-wide association scanning). Этот метод требует репрезентативных выборок в сотни или тысячи индивидов и обязательного анализа генов чувствительности на других популяциях [4]. Взаимодействие генетической предрасположенности и эпигенетических изменений может выступать как фактор риска развития ОА [5].

Исследования показали, что некоторые гены хондроцитов при ОА находятся в состоянии гипер- или гипоактивации по сравнению с генами хондроцитов в норме, таким образом, можно заключить, что хондроциты при ОА обладают измененным фенотипом [6].

Несмотря на то, что различные группы ученых рассматривали более 80 потенциальных кандидатных генов, ассоциированных с развитием ОА, удалось выявить один повсеместный и надежный аллель чувствительности к ОА, а именно точечный полиморфизм С/Т (rs143383), который локализуется в 3'-нетранслируемом регионе гена фактора роста и дифференциации 5 (GDF5) [5]. Фактор роста GDF5 – это экстраклеточная сигнальная молекула, член семейства TGF- β . Она участвует в развитии, поддержании и восстановлении тканей суставов [7]. rs143383, а именно транзигия С \rightarrow Т, впервые была отмечена в связи с ОА в 2007 году, и с тех пор множество работ подтвердили, что данная ассоциация истинна [5, 8]. Так, рассматриваемый полиморфизм коррелирует со стадией развития ОА по шкале Келлгрена-Лоуренса ($p=0.0011$) [8].

Генетики сейчас хорошо понимают, что небольшие выборки в полногеномных поисках ассоциаций резко уменьшают их возможности определить вклад индивидуальных локусов в развитие общей патологии [5]. На настоящий момент опубликовано два крупных исследования, посвященных чувствительности к ОА, содержащих анализ достаточно большой группы образцов, более 1000 случаев каждое. Это Роттердамское исследование и первая стадия британского исследования arcOGEN. Первое из них сосредоточилось на ОА тазобедренного и коленного суставов, а также суставов рук, в то время как второе было посвящено ОА только тазобедренного и коленного суставов. Роттердамское исследование включило в полногеномный поиск ассоциаций 1341 больного ОА и 3496 здоровых людей в качестве контроля. Поиск обнаружил с вероятностью ошибки $p=8.0 \cdot 10^{-8}$ аллели чувствительности к ОА, локализованные на участке хромосомы 7q22 в составе блока неравновесного сцепления длиной более 500 кб; дополнительные исследования увеличили значимость данного результата [9,10]. Работа [10] содержит самый большой на момент публикации объем изученных образцов по исследованию ОА коленного сустава, а именно почти 8000 случаев. Блок неравновесного сцепления на участке 7q22 включает 6 генов: PRKAR2B (протеинкиназа, cAMP-зависимая, регуляторная, тип β); HRP1 (HMG-бок транскрипционный фактор 1), COG5 (компонент олигомерного комплекса 5), GPR22 (рецептор, сопряженный с G-белком 22), DUS4L (дигидроуридин-синтаза 4-подобная) и VCAP29 (В-клеточный рецептор-ассоциируемый белок 29) [10]. Патологическая активность любого из генов региона 7q22 может привести к развитию ОА коленного сустава, поскольку в данном регионе наблюдается сильное неравновесное сцепление.

Интересно, что из перечисленных шести ключевых белков белок GPR22 был обнаружен в хряще и остеоцитах мышцей с индуцированным ОА, в то время как в нормальном хряще он отсутствовал [9]. Это натолкнуло авторов [9] на предположение, что ген GPR22 является главным геном во всей рассматриваемой группе, способствующим возникновению ОА. До сих пор не обнаружены лиганды, способные связываться с GPR22, поэтому рассматриваемый рецептор относится к группе «сиротских» (класс А). Этот ген является возможной терапевтической мишенью.

Британское исследование arcOGEN включило в анализ 3177 больных ОА и 4894 здоровых людей в качестве контроля [11]. Применение аналитического подхода для изучения аллельной архитектуры ОА показало, что ОА – это высоко-полигенное заболевание с множеством аллелей чувствительности, обладающих слабым эффектом в отдельности.

Исследование выборки из 58 917 независимых европейских образцов определило несколько генетических маркеров ОА коленного и/или тазобедренного суставов; один из них – полиморфизм А/Г внутри интрона 32 гена монооксигеназы MICAL1 на хромосоме 22 (rs2277831) [11]. Что касается ОА коленного сустава, то самый вероятный маркер чувствительности к заболеванию – полиморфизм А/Г внутри гена C6orf130 (rs11280). Данный ген кодирует уникальный «сиротский» белок-макромомен, отдельно стоящий в филогенетическом древе, катализирующий реакции деацетилования О-ацил-ADP-рибозы. В то же время для ОА тазобедренного сустава самым вероятным маркером чувствительности был полиморфизм Т/Г внутри интрона 31 гена COL11A1, коллаген XI типа, $\alpha 1$ (rs2615977) [11].

Генетическое сцепление наблюдается, когда locus, связанный с интересующим признаком (в данном случае возникновение ОА), и аллели соседних маркеров наследуются совместно [12]. Так, Lee Y.H. et al. провели мета-анализ полногеномных исследований сцепления при ОА: согласно их данным, генетические регионы 7q34-7q36.3, 11p12-11q13.4, 6p21.1-6q15, 2q31.1-2q34 и 15q21.3-15q26.1 являются наиболее вероятными регионами, содержащими гены чувствительности к ОА [13].

Было проведено несколько масштабных полногеномных анализов сцепления у семей пациентов с ОА в Финляндии, Британии, Исландии и США [14]. Сообщалось о нескольких обнаруженных полиморфных локусах, при этом в результатах всех перечисленных исследований фигурировала хромосома 2, содержащая данные локусы. Последующие анализы определили ассоциацию с ОА несинонимичной замены в гене MATN3 (2p24.1, ген кодирует структурный белок хряща матрилин-3) в исландской популяции; ассоциацию с ОА двух несинонимичных замен в гене FRZB (2q32.1, ген кодирует секретируемый frizzled-связанный белок 3) в британской популяции, и, наконец, ассоциацию с ОА локусов генного кластера интерлейкина-1 внутри региона сцепления хромосомы 2 в финской популяции [14]. Ген FRZB в составе локуса хромосомы 2q является очень вероятным кандидатным геном, широко обсуждалась его роль в развитии кости и сустава, а также в ингибировании Wnt-сигнального пути, метаболизме кости и возникновении ОА [15]. Несколько работ исследовали связь между развитием ОА и двумя полиморфизмами в гене FRZB: заменами А/Г (rs288326) в белке Arg200Trp, и С/Г (rs7775) в белке Arg324Gly, при этом были получены противоречивые результаты [15]. Так, Loughlin et al.

