

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТЕОПОРОЗА

© Хусаинова Р.И.^{1,2}, Нурлыгаянов Р.З.³, Тюрин А.В.², Хуснутдинова Э.К.^{1,2}

¹Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, Россия, г. Уфа

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Министерства здравоохранения Российской Федерации Башкирский государственный медицинский университет, Россия, г. Уфа

³Городской центр остеопороза, ГБУЗ Городская клиническая больница №21, Россия, г. Уфа

Остеопороз является многофакторным заболеванием, который формируется под воздействием факторов среды при наличии генетической предрасположенности. В последние годы в области изучения генетики остеопороза наблюдается существенный прогресс. Минеральная плотность костной ткани (МПКТ) – важный предиктор риска перелома, является одним из самых наследуемых признаков у человека. Результаты близнецовых и семейных исследований неизменно показывают, что до 80% вариабельности МПКТ обусловлено генетическими факторами [Reacock, 2002]. Уровень МПКТ меняется с возрастом, и его возрастная вариация также находится под генетическим контролем [Makovey, 2007]. По различным оценкам, в развитии остеопоретических переломов в целом на долю генетических факторов приходится около 25% [Michaëlsson, 2005], в том числе, 25-54% - переломов запястья, [Andrew, 2005] и до 48% - переломов бедра [Michaëlsson, 2005].

С начала 1990-х годов 20 века до середины первого десятилетия 21 века поиск генетических маркеров остеопороза был основан на ген-кандидатном подходе и не имел больших успехов. С внедрением технологии полногеномного анализа ассоциаций (GWAS) ситуация стала меняться. Исследования GWAS значительно ускорили темпы открытия генов, что привело к идентификации более 60 локусов, ассоциированных с остеопорозом, и получению ценной информации о генетической составляющей заболевания. Однако, исследования GWAS не выявляют «причинные» гены и не предоставляют функциональный контекст ассоциаций и до настоящего времени не объяснили большинства генетических различий в вариабельности МПКТ. Наиболее перспективные результаты требуют идентификации функциональных вариантов, секвенирования целевых регионов.

Кроме генетических, могут играть важную роль в развитии остеопороза и эпигенетические факторы, которые не изменяют саму последовательность ДНК, а действуют на посттранскрипционном уровне. Эпигенетические маркеры могут изменить программу дифференциации клеток, в том числе дифференциацию линии остеобластов, и/или могут быть важными регуляторами костного ремоделирования в остеокластогенезе [Delgado-Calle, 2012]. Полиморфизм сайтов связывания микроРНК (PolymiRTS) в мРНК таргетных генов может нарушить существующие сайты или создать новые сайты связывания для микроРНК, приводя к изменению уровня экспрессии генов [Ziebarth et al., 2012].

Несмотря на достижения в области изучения молекулярно-генетических основ остеопороза, остается нерешенным множество ключевых вопросов, обуславливающих необходимость изучения генетически гетерогенных заболеваний человека с учетом этнических и региональных факторов, способствуя разработке подходов диагностики и профилактики заболевания, оптимальных для конкретных регионов и этнических групп.

Цель исследования: Поиск генетических и эпигенетических маркеров развития остеопоретических переломов и низкого уровня МПКТ у женщин постменопаузального возраста из Волго-Уральского региона России с учетом этнических факторов.

Материалы и методы: Использованы образцы ДНК 882 женщин в возрасте от 45 до 80 лет, средний возраст составил 62 года, у 471 женщины проведено исследование уровня МПКТ методом DEXA. Сбор материалов для исследования проводился в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и с одобрения биоэтического комитета ИБГ УФИЦ РАН.

Проведено изучение 149 локусов, расположенных на всех хромосомах человека, кроме Y хромосомы (генотипирование 100 локусов осуществлялось в рамках исследований международного консорциума «GEFOS») с применением методов ПЦР «в реальном времени» с использованием технологии TaqMan, аллель специфической ПЦР (The Kompetitive Allele Specific PCR genotyping system (KASP™)) и ПЦР-ПДРФ анализа.

Результаты: Исследование проводилось с использованием двух подходов: изучение локусов кандидатных генов и репликация результатов GWAS исследований, включая исследование полиморфизм сайтов связывания микроРНК.

В результате анализа генов-кандидатов остеопороза установлено, что на формирование переломов оказывают влияние полиморфные варианты rs3134069 и rs3102735 гена TNFRSF11B - в общей выборке женщин, rs2228570 гена VDR, (TAAA)_n гена DBP - у женщин русской этнической принадлежности, rs3134069, rs2073618, rs3102734 гена TNFRSF11B (OPG) и rs2234693 гена ESR1, (CA)_n гена CALCA - у женщин татарской этнической принадлежности; в формировании низкого уровня МПКТ в общей выборке женщин играют роль полиморфные варианты генов COL1A1 (rs180012, rs2412298), TNFRSF11B (rs3102734), PTH (rs7125774), у женщин русской этнической принадлежности - COL1A1 (rs180012

и rs2412298), TNFRSF11B (rs3102735), у женщин татарской этнической принадлежности - CYP19A1 (rs1062033, (TAAА)n) и TNFRSF11B (rs3134069, rs3102734).

Обнаружена ассоциация полиморфных вариантов сайтов связывания микроРНК с переломами: rs10793442 (ZNF239) - у женщин татарской, rs10098470 (TPD52) – русской этнической принадлежности, с низким уровнем МПКТ ассоциирован локус rs10793442 (ZNF239) в общей выборке и у женщин русской этнической принадлежности.

В результате репликативного исследования GWAS-локусов выявлены маркеры повышенного риска развития переломов у женщин Волго-Уральского региона: rs4869742 (C6orf97), rs5926033 (Xp22.11), rs163879 (DCDC5), rs227584 (C17orf53), rs13272568 (PKIA), rs4869742 (C6orf97); у женщин русской этнической принадлежности - rs2295294 (UBE4B), rs4820539 (RTDR1), rs1864325 (MAPT), rs4957742 (EFNA5), rs12995369 (CDK15): rs17284960 (5q.34) и rs11788458 (9q31.3); у женщин татарской этнической принадлежности - rs6959212 (STARD3NL), rs1566045 (SALL1), rs7812088 (ABCF2) rs2016266 (SP7) и с низким уровнем МПКТ: в общей выборке женщин - rs1286083 (RPS6KA5), rs7217932 (SOX9), rs4792909 (SOST), rs964181 (MAGEA4), rs5934507 (FAM9B), rs600231 (SCYL1), rs430727 (CTNNA1), у русских женщин - rs4792909 (SOST), rs1286083 (RPS6KA5), rs7217932 (SOX9), rs964181 (MAGEA4), rs5934507 (FAM9B), у женщин татарской этнической принадлежности – rs4492531 (MAGEE2), rs4817775 (CBR3), rs7257450 (PLVAR), rs479336 (DNM3), rs13272568 (PKIA), rs4820539 (RTDR1), rs730402 (BCL11).

В результате мета-анализа установлены ассоциации локусов rs2228570 (VDR), rs3102734 (TNFRSF11B), rs5926033 (Xp22.11), rs163879 (DCDC5) с переломами в целом у женщин постменопаузального возраста татарской и русской этнической принадлежности из Волго-Уральского региона. Локусы rs3134069 (TNFRSF11B) и rs10793442 (ZNF239) являются этноспецифичными маркерами риска возникновения переломов для женщин татарской этнической принадлежности. Выявлены регрессионные модели, прогнозирующие развитие переломов различных участков скелета: локусы rs4869742 (C6orf97), rs3736228 (LRP5) и индекс массы тела (ИМТ) прогнозируют развитие переломов бедра с вероятностью 74,1%; rs3134069 (TNFRSF11B), rs4869742 (C6orf97), rs10048146 (FOXL1) и возраст - переломы позвонков (74,6%); rs3134069 (TNFRSF11B), rs4869742 (C6orf97) и уровень МПКТ шейки бедра - переломы в целом (67,7%).

Таким образом, в результате проведенного исследования выявлены генетические и эпигенетические маркеры переломов и низкого МПКТ в отдельности и общие для остеопороза в целом, полученные результаты вносят существенный вклад в понимание молекулярного патогенеза постменопаузального остеопороза и послужат платформой для разработки подходов персонализированной медицины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Остеопороз; генетика; эпигенетика.

GENETIC AND EPIGENETIC ASPECTS OF OSTEOPOROSIS

© Khusainova R.I.^{1,2}, Nurlygayanov R.Z.³, Tyurin A.V.², Khusnutdinova E.K.^{1,2}

¹ Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Russia,

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

³ City Clinical Hospital No. 21, Ufa, Russia

KEYWORDS: Osteoporosis; genetics; epigenetics.