

# Репликация данных полногеномных анализов ассоциации atopического дерматита в Республике Башкортостан

Гималова Г.Ф.<sup>1\*</sup>, Карунас А.С.<sup>1,2</sup>, Федорова Ю.Ю.<sup>1</sup>, Гуменная Э.Р.<sup>3</sup>, Левашева С.В.<sup>4</sup>, Эткина Э.И.<sup>4</sup>, Хуснутдинова Э.К.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук; \* galiyagimalova@gmail.ru

<sup>2</sup> — Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный университет»

<sup>3</sup> — Государственное автономное учреждение здравоохранения Республиканский кожно-венерологический диспансер

<sup>4</sup> — Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Атопический дерматит (АД) — хроническое воспалительное заболевание кожи, обычно проявляющееся в раннем детстве и часто предшествующее аллергическим заболеваниям. На сегодняшний день проведено несколько полногеномных анализов, выявивших ряд новых полиморфных локусов, ассоциированных с развитием АД. Нами исследованы полиморфные варианты, локализованные в хромосомной области 11q13.5 (гены *C11orf30* и *LRRC32*), а также однонуклеотидные полиморфизмы генов *KIF3A*, *OVOL1* и *ACTL9*. Показана ассоциация полиморфного локуса *rs2508755* гена *C11orf30* с развитием АД у татар.

**Ключевые слова:** atopический дерматит, полногеномный анализ ассоциации, гены, полиморфные варианты

## Replication analysis of genome wide studies of atopic dermatitis in the Republic of Bashkortostan

Gimalova G.F.<sup>1</sup>, Karunas A.S.<sup>1,2</sup>, Fedorova Y.Y.<sup>1</sup>, Gumennaya E.R.<sup>3</sup>, Levashova S.V.<sup>4</sup>, Etkina E.I.<sup>4</sup>, Khusnutdinova E.K.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> — Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences; \* galiyagimalova@gmail.ru

<sup>2</sup> — Bashkir State University

<sup>3</sup> — Dermatovenerological Dispensary of the Republic of Bashkortostan

<sup>4</sup> — Bashkir State Medical University

Atopic dermatitis (AD) — chronic inflammatory skin disease, which usually arise in early childhood and often precedes allergic diseases. To date several genome-wide analysis are conducted and they revealed some new polymorphic loci that are associated with atopic dermatitis development. We investigated polymorphic variants located in the 11q13.5 chromosomal region (*C11orf30* and *LRRC32* genes), and SNPs in *KIF3A*, *OVOL1* and *ACTL9* genes as well. Association of *rs2508755* polymorphism of the *C11orf30* gene with atopic dermatitis in Tatars was shown.

**Key words:** atopic dermatitis, genome-wide association study, genes, polymorphic variants

### Введение

АД — хроническое воспалительное заболевание кожи, обычно проявляющееся в раннем детстве и часто предшествующее астме и аллергическим заболеваниям [1]. Показана многофакторная природа данного заболевания, обусловленная как генетической предрасположенностью, так и влиянием факторов окружающей среды [2, 3].

На сегодняшний день выполнено несколько полногеномных исследований АД. Полногеномный анализ АД, проведенный в 2009 г. в немецкой популяции, выявил ассоциацию данного заболевания с полиморфными локусами, расположенными в области 11q13.5 между ге-

нами *C11orf30* и *LRRC32* [4]. Первый ген кодирует регулятор транскрипции EMSY [5], а второй — мембранный белок LRRC32, содержащий лейцин-богатые повторы [6]. Полногеномный метаанализ, проведенный у индивидов европейского происхождения, подтвердил вышеупомянутую ассоциацию, а также выявил другие локусы, ассоциированные с развитием АД, которые локализованы в генах *KIF3A* (*rs2897442*), *OVOL1* (*rs479844*) и *ACTL9* (*rs2164983*) [7]. Ген *KIF3A* (kinesin family member 3A) локализован в кластере генов цитокинов на хромосоме 5q31.1, а продукты генов *OVOL1* (putative transcription factor Ovo-like 1) и *ACTL9* (actin-like 9) участвуют в пролиферации и дифференциации клеток эпидермиса

[7]. Ассоциация АД с данными однонуклеотидными полиморфизмами (ОНП) была подтверждена и в полногеномном анализе, проведенном у японцев [8].

С целью репликации полученных при полногеномных исследованиях результатов нами был проведен анализ данных полиморфных локусов в группе больных АД и здоровых индивидов из РБ.

### Материалы и методы

Группа больных включала 290 пациентов (средний возраст 13,29 года) различной этнической принадлежности (168 русских и 122 татарина), проживающих в Республике Башкортостан. Контрольную группу составили 187 индивидов соответствующего возраста (средний возраст 21,88 года) и этнической принадлежности (112 русских и 75 татар) без признаков аллергических заболеваний. Выделение ДНК проводилось методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование ОНП осуществлялось методом ПЦР в реальном времени.

### Результаты и их обсуждение

В данной работе мы провели исследование 9 ОНП, локализованных в хромосомной области 11q13.5 (*rs7949258*, *rs2508760*, *rs2508755*, *rs2508747*, *rs10899234*, *rs6592656*, *rs1320644*, *rs6592657* и *rs947998*), а также ОНП *rs2897442* гена *KIF3A*, *rs479844* гена *OVOL1* и *rs2164983* гена *ACTL9* у больных АД и здоровых индивидов.

В результате анализа полиморфных вариантов, локализованных в области 11q13.5, были обнаружены статистически значимые различия между группами больных АД и контроля татарской этнической принадлежности по ОНП *rs2508755* (*c.2195-1377G>A*) гена *C11orf30*. Частота аллеля *rs2508755\*G* у больных составила 64,3%, а в контроле — 50,7% ( $p = 0,0295$ ;  $OR = 1,75$

( $CI_{95\%} 1,055-2,904$ )). Кроме того, в группе больных АД выявлена тенденция к увеличению частоты генотипа *rs2508755\*G/G* (37,5% против 22,22% в контроле,  $p = 0,059$ ) и снижению частоты генотипа *rs2508755\*A/A* (8,93% и 20,83%,  $p = 0,066$ ). Достоверных различий при сравнении русских больных АД и контроля не обнаружено.

Исследование остальных изученных ОНП хромосомной области 11q13.5 не выявило статистически значимых различий между больными АД и контролем.

Анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов полиморфных локусов *rs2897442* гена *KIF3A*, *rs479844* гена *OVOL1* и *rs2164983* гена *ACTL9* у больных АД и индивидов контрольной группы различной этнической принадлежности также не выявил между ними статистически значимых различий. Результаты исследований данных ОНП приведены в табл. 1—3.

Нами также выполнен анализ ассоциации исследованных полиморфных локусов с тяжестью течения АД и с наличием сопутствующих аллергических заболеваний, однако статистически значимых различий между исследованными выборками больных и соответствующего контроля обнаружено не было.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, согласно которым, ассоциация ОНП области 11q13.5 с развитием АД и других аллергических заболеваний обнаружена при полногеномных и репликативных исследованиях у немцев, ирландцев и японцев [4, 8, 9, 10, 11]. Локализованный в данном хромосомном регионе ген *C11orf30* кодирует ядерный белок EMSY, который участвует в регуляции противовирусного иммунитета, связываясь с промоторными областями стимулируемых интерфероном генов и действуя как репрессор транскрипции [12]. EMSY также вовлечен в развитие ряда воспалительных и опухолевых заболеваний (атопический дерматит, болезнь Крона, аденокарцинома), играет роль

Таблица 1

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs2897442* гена *KIF3A* у больных АД и здоровых индивидов различной этнической принадлежности

Генотип, аллель	Русские				Татары			
	Больные АД		Контроль		Больные АД		Контроль	
	$n_i$	$p_i \pm s_p, CI\%$	$n_i$	$p_i \pm s_p, CI\%$	$n_i$	$p_i \pm s_p, CI\%$	$n_i$	$p_i \pm s_p, CI\%$
T/T	75	44,64 ± 3,84 (36,98-52,5)	47	41,96 ± 4,66 (32,7-51,66)	35	28,69 ± 4,1 (20,86-37,58)	21	28,00 ± 5,18 (18,24-39,56)
T/C	79	47,02 ± 3,85 (39,29-54,86)	54	48,21 ± 4,72 (38,67-57,85)	70	57,38 ± 4,48 (48,1-66,28)	38	50,67 ± 5,77 (38,86-62,42)
C/C	14	8,33 ± 2,13 (4,63-13,59)	11	9,82 ± 2,81 (5,01-16,89)	17	13,93 ± 3,13 (8,33-21,37)	16	21,33 ± 4,73 (12,71-32,32)
N	168		112		122		75	
T	229	68,15 ± 2,54 (62,88-73,11)	148	66,07 ± 3,16 (59,47-72,24)	140	57,38 ± 3,17 (50,91-63,66)	80	53,33 ± 4,07 (45,02-61,51)
C	107	31,85 ± 2,54 (26,89-37,12)	76	33,93 ± 3,16 (27,76-40,53)	104	42,62 ± 3,17 (36,34-49,09)	70	46,67 ± 4,07 (38,49-54,98)

в эпителиальном иммунитете, росте и дифференциации клеток [4].

Таким образом, в результате проведенного репликативного исследования данных полногеномных анализов была обнаружена ассоциация полиморфного локуса *rs2508755* гена *C11orf30* с развитием атопического дерматита в Республике Башкортостан, ассоциации полиморфных локусов генов *KIF3A*, *OVOL1* и *ACTL9* с данным заболеванием не выявлено.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Работа была выполнена при частичной финансовой поддержке Российского Фонда Фундаментальных Исследований (грант РФФИ №16-34-00706).*

### Список литературы

1. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO et al. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:1251-1258.
2. Schultz-Larsen F, Holm NV, Henningsen K. Atopic dermatitis: a genetic-epidemiologic study in a population-based twin study. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28:719-23.
3. Williams HC. Clinical practice: atopic dermatitis. *NEJM.* 2005;352:2314-2324.
4. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Folster-Holst R et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2009;41:596-601.
5. Hughes-Davies L, Huntsman D, Ruas M et al. EMSY links the BRCA2 pathway to sporadic breast and ovarian cancer. *Cell.* 2003;115:523-535.
6. Ollendorff V, Szepietowski P, Mattei M-G et al. New gene in the homologous human 11q13-q14 and mouse 7F chromosomal regions. *Mamm Genome.* 1992;2:195-200.

Таблица 2

### Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs479844* гена *OVOL1* у больных АД и здоровых индивидов различной этнической принадлежности

Генотип, аллель	Русские				Татары			
	Больные АД		Контроль		Больные АД		Контроль	
	$n_i$	$p_i \pm s_p, CI\%$	$n_i$	$p_i \pm s_p, CI\%$	$n_i$	$p_i \pm s_p, CI\%$	$n_i$	$p_i \pm s_p, CI\%$
C/C	59	35,12 ± 3,68 (27,93-42,85)	34	30,36 ± 4,34 (22,02-39,76)	34	27,87 ± 4,06 (20,13-36,71)	20	26,67 ± 5,11 (17,11-38,14)
C/T	80	47,62 ± 3,85 (39,87-55,45)	62	55,36 ± 4,7 (45,67-64,76)	54	44,26 ± 4,5 (35,28-53,53)	36	48,00 ± 5,77 (36,31-59,85)
T/T	29	17,26 ± 2,92 (11,88-23,84)	16	14,29 ± 3,31 (8,39-22,16)	34	27,87 ± 4,06 (20,13-36,76)	19	25,33 ± 5,02 (15,99-36,7)
N	168		112		122		75	
C	198	58,93 ± 2,68 (53,46-64,24)	130	58,04 ± 3,3 (51,28-64,58)	122	50,00 ± 3,2 (43,55-56,45)	76	50,67 ± 4,08 (42,39-58,92)
T	138	41,07 ± 2,68 (35,76-46,54)	94	41,96 ± 3,3 (35,42-48,72)	122	50,00 ± 3,2 (43,55-56,45)	74	49,33 ± 4,08 (41,08-57,61)

Таблица 3

### Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs2164983* гена *ACTL9* у больных АД и здоровых индивидов различной этнической принадлежности

Генотип, аллель	Русские				Татары			
	Больные АД		Контроль		Больные АД		Контроль	
	$n_i$	$p_i \pm s_p, CI\%$	$n_i$	$p_i \pm s_p, CI\%$	$n_i$	$p_i \pm s_p, CI\%$	$n_i$	$p_i \pm s_p, CI\%$
C/C	109	65,27 ± 3,68 (57,53-72,46)	74	66,07 ± 4,47 (56,52-74,75)	87	71,90 ± 4,09 (63,01-79,69)	56	74,67 ± 5,02 (63,3-84,01)
C/A	54	32,34 ± 3,62 (25,31-40)	31	27,68 ± 4,23 (19,64-36,93)	33	27,27 ± 4,05 (19,57-36,12)	19	25,33 ± 5,02 (15,99-36,7)
A/A	4	2,40 ± 1,18 (0,66-6,02)	7	6,25 ± 2,29 (2,55-12,45)	1	0,83 ± 0,82 (0,02-4,52)	0	
N	167		112		121		75	
C	272	81,44 ± 2,13 (76,84-85,46)	179	79,91 ± 2,68 (74,06-84,95)	207	85,54 ± 2,26 (80,46-89,71)	131	87,33 ± 2,72 (80,93-92,2)
A	62	18,56 ± 2,13 (14,54-23,16)	45	20,09 ± 2,68 (15,05-25,94)	35	14,46 ± 2,26 (10,29-19,54)	19	12,67 ± 2,72 (7,8-19,07)

7. Paternoster L, Standl M, Chen CM et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic. *Nat Genet.* 2011;44(2):187-192.

8. Hirota T, Takahashi A, Kubo M et al. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012;44(11):1222-1226.

9. O'Regan GM, Campbell LE Irvine AD et al. Chromosome 11q13.5 variant associated with childhood eczema: an effect supplementary to filaggrin mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):170-4.

10. Ramasamy A, Curjuric I, Coin LJ, et al. A genome-wide meta-analysis of genetic variants associated with allergic rhinitis and grass sensitization and their interaction with birth order. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(5):996-1005.

11. Li X, Ampleford EJ, Howard TD et al. The C11orf30-LRRC32 region is associated with total serum IgE levels in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):575-578.

12. Ezell SA., Tschlis PN. Akt1, EMSY, BRCA2 and type I IFN signaling: a novel arm of the IFN response. *Transcription.* 2012;3(6):305-309.