

Исследование генетических и эпигенетических факторов развития остеопороза

Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И.

Институт биохимии и генетики – обособленное структурное подразделение ФГБНУ Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
450054, Россия, г. Уфа, пр. Октября, 71

Актуальным представляется комплексное исследование генетических и эпигенетических факторов и специфики их вклада в структуру патогенеза остеопороза. Обнаружена значимость полиморфных вариантов rs11540149, rs6854081, rs10098470, rs10793442, rs1054204 сайтов связывания микроРНК и rs3134069, rs3102734 и rs7844539 гена *OPG* в увеличении риска переломов и формировании низкого уровня минеральной плотности костной ткани.

Ключевые слова: остеопороз, микроРНК, остеопротегерин, эпигенетика

Для цитирования: Ялаев Б.И., Хусаинова Р.И. Исследование генетических и эпигенетических факторов развития остеопороза. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 65-66.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.65-66

Автор для корреспонденции: Ялаев Б.И.; **e-mail:** yalaev.bulat@yandex.ru

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта №19-315-90083.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

The study of genetic and epigenetic factors in the development of osteoporosis

Yalaev B.I., Khusainova R.I.

Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Centre RAS
pr. Oktyabrya street, 71, Ufa, 450054, Russia

Osteoporosis is one of the most common multifactorial diseases, which is characterized by a high risk of fractures and microarchitectural disorders of bone tissue. The study of genetic and epigenetic factors of this disease and their contribution to pathogenesis is relevant. We found the significance of the polymorphic variants rs11540149, rs6854081, rs10098470, rs10793442, rs1054204, rs3134069, rs3102734 and rs7844539 in increasing the risk of fractures and forming a low level of bone mineral density.

Keywords: osteoporosis, microRNA, osteoprotegerin, epigenetics

For citation: Yalaev B.I., Khusainova R.I. The study of genetic and epigenetic factors in the development of osteoporosis. *Medical genetics*. 2020; 19(8): 65-66 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.65-66

Corresponding author: Yalaev B.I.; **e-mail:** yalaev.bulat@yandex.ru

Funding. This work was supported by the RFBR grant No. 19-315-90083.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Accepted: 20.05.2020

Проведено изучение шести локусов гена остеопротегерина, который является одним из ключевых ингибиторов дифференциации остеокластов. Существуют противоречивые данные о роли полиморфных вариантов гена *OPG* в формировании переломов и низкого уровня минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в различных популяциях мира, и поэтому представляется актуальным поиск ассоциаций локусов данного гена с эндотипами остеопороза (ОП) в популяциях Волго-Уральского региона России, имеющих свой уникальный генофонд, отличающийся от других регионов мира. Кроме того,

в качестве эпигенетического фактора патогенеза ОП изучен полиморфизм сайтов связывания микроРНК. В настоящее время неизвестно, может ли нарушение сродства связывания регуляторных микроРНК с мРНК таргетных генов костного ремоделирования влиять на формирование фенотипа остеопороза [1–3]. Новизна исследования заключена в комплексной оценке гено-фенотипических корреляций ряда полиморфных вариантов сайтов связывания микроРНК с низким уровнем МПКТ и риском переломов в целом и отдельных локализаций, что ранее не изучалось в мировых исследованиях эпигенетических факторов ОП. Впервые ис-

следованы полиморфные локусы сайтов связывания микроРНК в мРНК не только структурных, но и регуляторных генов, кроме того, были впервые выявлены значимые ассоциации полиморфных вариантов гена *OPG* с эндотипами первичного ОП.

Цель исследования: поиск ассоциаций полиморфных вариантов сайтов связывания микроРНК rs1061947 (с.*744C>T) и rs1061237 (с.*88T>C) — *COL1A1*, rs1059277 (с.*1026 G>A) — *COL10A1*, rs1031820 (с.*105C>T) и rs9659030 (с.*1183A>G) — *COL11A1*, rs11540149 (с.*1865G>A) — *VDR*, rs6854081 (с.*3156T>C) — *FGF2*, rs1042673 (с.*811A>G) — *SOX9*, rs10793442 (с.*332G>T) — *ZNF239*, rs10098470 (с.*1073C>T) — *TPD52*, rs1054204 (с.*582 G>C) — *SPARC*, rs9509 (с.*146T>C) — *MMP9*, rs1056628 (с.*39A>C) — *MMP9*, rs1042840 (с.*949A>G) — *MMP13*, rs5854 (с.*269C>T), rs470215 (с.*44A>C) и rs2239008 (с.*63C>T) — *MMP1*, а также шесть полиморфных вариантов гена *OPG* (rs3102735 (с.-1010A>G), rs3134069 (с.-928T>G), rs2073617 (с.-223C>T), rs2073618 (с.9C>G, p.Asn3Lys), rs3102734 (с.30+15C>T) и rs7844539 (с.817+8A>C)) с низким уровнем минеральной плотности костной ткани и с остеопоротическими переломами различных локализаций.

Материалы и методы

Выборка состояла из 1207 человек 686 женщин постменопаузального возраста (~57 лет) и 521 мужчин (~47 лет), принадлежащих к различным этническим группам, преимущественно русским и татарам. Выборка была разделена на группы сравнения с учетом наличия и отсутствия переломов, уровня МПКТ (остеопороз, остеопения и норма). Генотипирование исследуемых образцов проводилось с использованием системы флуоресцентной технологии генотипирования по конечной точке (KASP) и TaqMan.

Результаты и обсуждение

В результате проведенной работы обнаружено, что аллель А полиморфного варианта rs11540149 (с.*1865G>A), расположенный в 3'-нетранслируемой области мРНК гена *VDR*, оказался значимо ассоциирован с переломами и низким МПКТ в общей группе мужчин, генотип GG локуса rs6854081 (с.*3156T>C) гена *FGF2* также оказался ассоциирован с переломами в общей выборке женщин и женщин татарской этнической принадлежности, аллель Т локуса rs10098470 (с.*1073C>T) гена *TPD52* ассоциирован с переломами

в общей выборке женщин, аллель А локуса rs10793442 (с.*332G>T) гена *ZNF239* — с остеопорозом и остеопенией в общей выборке женщин и генотип GG локуса rs1054204 (с.*582G>C) гена *SPARC* — с переломами и низким уровнем МПКТ в общей выборке мужчин.

Полиморфизм сайта связывания микроРНК может приводить к нарушению сродства с целевым участком в матричной РНК или с целевым участком в регуляторной последовательности самого гена (при участии комплекса RITS-РНК-индуцированного сайлесинга транскрипции гена), что, в данном случае, может быть связано с изменением отрицательной регуляции экспрессии гена.

Обнаружена значимость аллеля Т и генотипа TG полиморфного варианта rs3134069 (245 T>G) и аллеля *Т и генотипа TT локуса rs3102734 (1217C>T) гена *OPG* с развитием переломов в целом у женщин. Кроме того, обнаружена ассоциация аллеля Т полиморфного варианта rs3134069 (245 T>G) и аллеля Т rs3102734 (1217C>T) гена *OPG* у женщин, а также генотипа CC rs2073617 (950 T>C) у мужчин с развитием переломов в шейке бедра и лучевых костях. Обнаружена ассоциация аллеля С полиморфного варианта rs7844539 (6890 A>C) гена *OPG* с низким уровнем МПКТ в поясничном отделе позвоночника, а также аллеля С полиморфного варианта rs3102734 (1217C>T) с низким уровнем МПКТ в шейке бедра у женщин.

Таким образом, нами выявлена связь полиморфных вариантов связывания микроРНК и ряда полиморфных вариантов гена *OPG* с низким уровнем МПКТ и риском возникновения переломов. Это демонстрирует, что при исследовании эпигенетических факторов ОП необходимо учитывать не только изменение паттернов микроРНК, но также нарушение их сродства с сайтами связывания, так как последние могут служить дополнительными факторами риска развития ОП и остеопоротических переломов. При этом только предстоит определить влияние эпигенетических механизмов на фенотипы ОП в зависимости от аллельных вариантов генов костного метаболизма.

Литература/ References

1. Peschansky V.J., Wahlestedt C. Non-coding RNAs as direct and indirect modulators of epigenetic regulation. *Epigenetics*. 2014; 9(1): 3–12.
2. Garmilla-Ezquerria P., Sanudo C., Delgado-Calle J. et al. Analysis of the bone microRNome in osteoporotic fractures. *Calcified Tissue International*. 2015; 96(1): 30–37.
3. Chen J., Qiu M., Dou C. et al. MicroRNAs in Bone Balance and Osteoporosis. *Drug Development Research*. 2015; 76(5): 235–245.