

Генетическая структура предрасположенности прогрессирования фиброза печени различной этиологии

Гончарова И.А.¹, Назаренко М.С.^{1,2}, Белобородова Е.В.², Марков А.В.¹, Пузырев В.П.^{1,2}

- 1 — Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
634050, г. Томск, Набережная реки Ушайки, 10
- 2 — ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Проведен сравнительный анализ генетической структуры предрасположенности к прогрессированию фиброза печени при хроническом вирусном гепатите С (ХВГС) и алкогольной болезни печени (АБП). С циррозом печени при ХВГС ассоциирован генотип CC rs708272 гена *CETP* (OR=4,08 [95%CI:1,69–10,03]; p=0,001). С алкогольным циррозом ассоциирован генотип CG rs12054703 гена *NUP155* (OR=1,86 [95%CI:1,11–3,13]; p=0,016). Генотип CG rs7590760 гена *DNMT3A* является протективным относительно развития алкогольного цирроза (OR=0,43 [95%CI:0,24–0,78]; p=0,004). Таким образом, выявлено, что генетическая компонента предрасположенности к циррозу печени различна для этиологически разных форм заболевания.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, алкогольный цирроз печени, фиброгенез, полиморфизм

Для цитирования: Гончарова И.А., Назаренко М.С., Белобородова Е.В., Марков А.В., Пузырев В.П. Генетическая структура предрасположенности прогрессирования фиброза печени различной этиологии. *Медицинская генетика* 2020; 19(8): 83–84.

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.83-84

Автор для корреспонденции: Гончарова Ирина Александровна; **e-mail:** irina.goncharova@mrdgenetics.ru

Финансирование. Государственное задание №075-00603-19-00.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 20.05.2020

Genetic structure of a predisposition to the progression of liver fibrosis of various etiologies

Goncharova I. A.¹, Nazarenko M. S.^{1,2}, Beloborodova E.V.², Markov A. V.¹, Puzyrev V. P.^{1,2}

- 1 — Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
Naberezhnaya Ushaiki 10, Tomsk, 634050, Russia
- 2 — Siberian State Medical University
Moskovsky trakt 2, Tomsk, 634050, Russia

We performed the comparative analysis of the genetic structure of a predisposition to the progression of liver fibrosis in HCV-related infections and alcoholic liver disease. Genotype CC rs708272 of *CETP* gene was associated with cirrhosis in HCV-infected patients (OR=4,08[95%CI:1,69–10,03]; p=0,001). Genotype CG rs12054703 of *NUP155* gene was associated with alcoholic liver cirrhosis (OR=1,86[95%CI:1,11–3,13]; p=0,016). Genotype CG rs7590760 of *DNMT3A* gene had protective effect on the alcoholic liver cirrhosis (OR=0,43[95%CI:0,24–0,78]; p=0,004). The genetic structure of a predisposition to liver cirrhosis is different for chronic hepatitis C virus infection and alcohol-induced liver injury.

Keywords: HCV, alcoholic liver cirrhosis, fibrogenesis, polymorphism

For citation: Goncharova I.A., Nazarenko M.S., Beloborodova E.V., Markov A.V., Puzyrev V.P. Genetic structure of a predisposition to the progression of liver fibrosis of various etiologies. *Medical genetics*. 2020; 19(7): 83–84 (In Rus)

DOI: 10.25557/2073-7998.2020.08.83-84

Corresponding author: Goncharova Irina Aleksandrovna; **e-mail:** irina.goncharova@mrdgenetics.ru

Funding. State assignment №075-00603-19-00.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Accepted: 20.05.2020

Молекулярные механизмы развития фиброза печени находятся в фокусе внимания исследователей, поскольку для данной патологии нет эффективного лечения, а также она часто предшествует развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Известно, что при поражении печени ал-

когольного генеза (АБП) наблюдается более тяжелое течение и быстрое прогрессирование заболевания до цирроза, чем при хроническом вирусном гепатите С (ХВГС). Возможно, что при воздействии разных по природе этиологических агентов в патогенез заболевания вовлекаются различные биохимические пути, что

может отражать различия в генетической структуре предрасположенности прогрессирования фиброза печени.

Цель: сравнительный анализ генетической структуры предрасположенности к прогрессированию фиброза печени при действии различных этиологических факторов — вируса гепатита С и алкоголя.

Материал и методы

Обследовались пациенты с ХВГС (n=184; 71% мужчин/ 29% женщин; средний возраст 40,2 года) и АБП (n=95, 62% мужчин/38% женщин; средний возраст 51,4 года). Пациенты с ХВГС разделены на группы в зависимости от стадии фиброза печени: минимальный (n=63); умеренный и выраженный (n=91) и цирроз печени (n=30). У всех пациентов с АБП был цирроз печени. Контрольная группа представлена популяционной выборкой жителей г. Томска (n=285; 54% мужчин/46% женщин; возраст 56,7 лет). Все индивиды были славяне. Панель маркеров включала 58 SNP генов, белковые продукты которых участвуют в процессах фиброгенеза различных органов. Генотипирование выполнено методом MALDI-TOF масс-спектрометрии. Сравнительный анализ частот генов между группами выполнен методом перестановок (пермутационный тест) для получения точных оценок статистики χ^2 Пирсона. Проверка статистических гипотез проводилась на 5%-ном уровне значимости.

Результаты и обсуждение

При сравнении частот аллелей и генотипов между группами больных с различными стадиями фиброза печени при ХВГС и контрольной группой показано, что с циррозом печени ассоциирован генотип СС rs708272 гена *CETP*. Частота данного генотипа выше у больных с циррозом (64,3%) по сравнению с минимальным фиброзом (34,4%; OR=3,43 [95%CI:1,22–9,77]; p=0,016) и с контролем (30,6%; OR=4,08 [95%CI:1,69–10,03]; p=0,001). Согласно базе данных GTEx, генотип СС связан с увеличением уровня экспрессии генов *CETP* и *NLR5* в культуре фибробластов. Повышение экспрессии гена *NLR5* — ключевого регулятора иммунного и противовирусного ответа, характерно для прогрессирования фиброза и развития ГЦК [1]. Генотип СС ассоциирован со снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности, высоким индексом атерогенности, риском развития атеросклероза коронарных артерий и дислипидемии при антивирусной

терапии ВИЧ-инфекции [2]. Возможно, что терапия интерфероном и элиминация вируса может приводить к увеличению риска дислипидемии и сердечно-сосудистой патологии при ХВГС, особенно у индивидов-носителей генотипа СС.

С алкогольным циррозом печени ассоциирован генотип СС rs12054703 гена *NUP155* частота которого выше у больных (46,7%) по сравнению с контролем (31,9%; OR=1,86 [95%CI:1,11–3,13]; p=0,016). Генотип СС rs12054703 связан с увеличением экспрессии гена *NUP155* в культуре фибробластов, а также гена *GDNF* не только в клетках головного мозга [GTEx], но и в звездчатых клетках печени [3]. Белок Nup155 отвечает за транспорт макромолекул через ядерную мембрану, обеспечивает организацию хроматина в клетке и является частью р53-опосредованного ответа при ГЦК, где наблюдается повышение экспрессии гена [4]. Увеличение экспрессии гена *GDNF*, члена семейства трансформирующего фактора роста TGF β , выявлено при прогрессировании фиброза печени и развитии ГЦК [4].

Генотип СС rs7590760 гена *DNMT3A* является про-тективным относительно развития цирроза при АБП. Его частота ниже в группе больных (33,8%) по сравнению с контролем (54,3%; OR=0,43 [95%CI:0,24–0,78]; p=0,004). Показано, что некоторые варианты гена *DNMT3A* связаны с aberrантным метилированием ДНК и репрограммированием метилома гепатоцитов, прогрессированием фиброза и развитием ГЦК [5].

Таким образом, генетическая компонента предрасположенности к прогрессированию фиброза печени различна для этиологически разных форм заболевания. Цирроз печени при ХВГС характеризуется вовлечением иммуновоспалительного ответа и липидного обмена, а при АБП наблюдается нарушение эпигенетических механизмов контроля активности генов в клетках печени, что может объяснять ее более тяжелое течение.

Литература/ References

- Guardiola M., Echeverria P., González M., et al. Polymorphisms in LPL, CETP, and HL protect HIV-infected patients from atherogenic dyslipidemia in an allele-dose-dependent manner. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2015; 31(9): 882–888.
- Wang J.Q., Liu Y.R., Xia Q., et al. Emerging roles for NLRC5 in immune diseases. *Front Pharmacol*. 2019; (10): 1352.
- Tao L., Ma W., Wu L., et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) mediates hepatic stellate cell activation via ALK5/Smad signalling. *Gut*. 2019; 68(12): 2214–2227.
- Holzer K., Ori A., Cooke A., et al. Nucleoporin Nup155 is part of the p53 network in liver cancer. *Nat Commun*. 2019; 10(1): 2147.
- Wilson C.L., Mann D.A., Borthwick L.A. Epigenetic reprogramming in liver fibrosis and cancer. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017; (121): 124–132.