

ГЕНЕТИКА GENETICS



УДК 575.822

DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-1

Т.М. Беляева

Роль взаимодействия полиморфных локусов гена *FLG* в формировании хронической истинной экземы у женщин

Областное бюджетное учреждение здравоохранения
«Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер»
ул. Димитрова, д. 62, г. Курск, 305004, Российская Федерация
Автор для переписки: Т.М. Беляева (tb201446@yandex.ru)

Аннотация

Актуальность: Экзема является мультифакториальным заболеванием, развитие которого определяется полигенной основой и действием провоцирующих факторов экзогенной и эндогенной природы. **Цель исследования:** Проанализировать роль взаимодействия полиморфных локусов гена *филаггрина* (*FLG*) в формировании хронической истинной экземы у женщин. **Материалы и методы:** Для исследования была сформирована выборка, включающая 446 женщин, в том числе 233 пациентки с хронической истинной экземой и 213 женщин без данного заболевания. Все женщины, включенные в исследование, прошли необходимое клиническое и клиничко-лабораторное обследование. Выполнено генотипирование девяти полиморфных локусов гена *филаггрина*. SNP×SNP взаимодействия, вовлеченные в формирование хронической истинной экземы, изучались с помощью программного обеспечения APSampler (использовался метод Монте-Карло марковских цепей и байесовская непараметрическая статистика) и MDR (основан на методе снижения размерности MDR). **Результаты:** В состав двух- и трех-локусных моделей, ассоциированных с формированием заболевания, входят пять полиморфных локусов – rs61816761, rs4363385, rs77199844, rs471144 и rs558269137 гена *FLG*. Полиморфизмы rs4363385 и rs77199844 включены в наибольшее количество моделей (по 6 моделей соответственно). SNP×SNP взаимодействия rs471144× rs77199844 и rs471144× rs4363385 определяют -0,84% и -0,77% энтропии признака соответственно. Полиморфные локусы rs77199844 и rs471144 локализованы в регионе регуляторных мотивов ДНК к 12 транскрипционным факторам, а полиморфизм rs4363385 гена *FLG* ассоциирован с уровнем экспрессии девяти генов в коже (*SPRR1B*, *LCE3C*, *LCE1D*, *SPRR2D*, *SPRR2B*, *LCE3A*, *LCE1E*, *SPRR1A*, *SPRR3*). **Заключение:** Взаимодействия полиморфных локусов гена *FLG* ассоциированы с формированием хронической истинной экземы у женщин.

Ключевые слова: полиморфизм; ассоциации; SNP×SNP взаимодействия; хроническая истинная экзема; женщины; *FLG*

Для цитирования: Беляева ТМ. Роль взаимодействия полиморфных локусов гена *FLG* в формировании хронической истинной экземы у женщин. Научные

результаты биомедицинских исследований. 2019;5(4):5-18. DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-1

Tatyana M. Belyaeva

The role of interaction of polymorphic loci of the *FLG* gene in the development of chronic true eczema in women

Kursk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary
62 Dimitrov St., Kursk, 305004 Russia

Corresponding author: Tatyana M. Belyaeva (tb201446@yandex.ru)

Abstract

Background: Eczema is a multifactorial disease. Its development is determined by the polygenic basis and the action of inciting events of exogenous and endogenous nature. **The aim of the study:** To analyze the role of interaction of polymorphic loci of the *filaggrin* gene (*FLG*) in the development of chronic true eczema in women. **Materials and methods:** A sample of 446 women was formed for the study, including 233 patients with chronic true eczema and 213 women without the disease. All women involved in the study underwent the necessary clinical and clinical laboratory examination. Nine polymorphic loci of the *filaggrin* gene were genotyped. The SNP×SNP interactions involved in the formation of chronic true eczema were studied using the APSampler software (using the Monte Carlo Markov chain method and Bayesian nonparametric statistics) and MDR (based on the MDR dimension reduction method). **Results:** The two- and three-locus models associated with disease formation include five polymorphic loci-rs61816761, rs4363385, rs77199844, rs471144, and rs558269137 of the *FLG* gene. Polymorphisms rs4363385 and rs77199844 are included in the largest number of models (6 models respectively). SNP×SNP interactions rs471144×rs77199844 and rs471144×rs4363385 determine -0.84% and -0.77% of trait entropy respectively. Polymorphic loci rs77199844 and rs471144 are localized in the region of DNA regulatory motives to 12 transcription factors, and polymorphism rs4363385 of the *FLG* gene is associated with the expression level of nine genes in the skin (*SPRR1B*, *LCE3C*, *LCE1D*, *SPRR2D*, *SPRR2B*, *LCE3A*, *LCE1E*, *SPRR1A*, *SPRR3*). **Conclusion:** Interactions of polymorphic loci of the *FLG* gene are associated with the development of chronic true eczema in women.

Keywords: polymorphism; associations; SNP×SNP interactions; chronic true eczema; women; *FLG*

For citation: Belyaeva TM. The role of interaction of polymorphic loci of the *FLG* gene in the development of chronic true eczema in women. Research Results in Biomedicine. 2019;5(4):5-18. (In Russian) DOI: 10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-1

Введение. Экзема – острое или хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, формирующееся под влиянием экзогенных и эндогенных триггерных факторов и характеризующееся появлением полиморфной сыпи, острой воспалительной реакцией, обусловленной серозным воспалением

кожи, и сильным зудом [1]. В зарубежных литературных источниках синонимом экземы является атопический дерматит [MIM [603165](#)] [2, 3]. Удельный вес экземы составляет до 30-40% в структуре всех заболеваний кожи [1]. При дерматозах утрата временной трудоспособности достигает до 36%. Среди госпитализи-

рованных пациентов дерматологического профиля на долю больных экземой приходится более 30% [4].

Экзема является мультифакториальным заболеванием, развитие которого определяется полигенной основой (наследственная предрасположенность обуславливает различные нарушения со стороны нервной, эндокринной, иммунной систем) и действием провоцирующих факторов экзогенной (бактериальные и грибковые инфекционные агенты, химические вещества, физические факторы, лекарственные препараты, пищевые продукты) и эндогенной (антигены микроорганизмов из очагов хронической инфекции) природы [1, 5]. Наследственные факторы в значительной степени определяют подверженность к развитию экземы [3, 6-8]. Вероятность возникновения заболевания составляет около 40% при наличии экземы у одного из родителей, и этот показатель достигает уровня 50-60% при наличии заболевания у обоих родителей [1]. К настоящему времени по данным GWAS каталога проведено десять полно-геномных исследований атопического дерматита (атопической экземы), в результате которых выявлено более 100 GWAS-значимых полиморфных локусов, вовлеченных в формирование заболевания (https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_000274). Важный вклад в формирование подверженности к развитию экземы вносят мутации в гене филаггрина [3, 7-11]. Различными научными коллективами активно изучаются ассоциации мутаций гена *FLG*, связанных с потерей функции (loss-of-function variants – p.Arg501*(c.1501C>T), p.Ser761Cysfs*36 (c.2282_2285del), p.Arg2447* (c.7339C>T), p.Ser3247* (c.9740C>A), R501X, 2282del4, R2447X, S3247X и др.) с формированием экземы (атопического дерматита) [3, 12, 13]. Следует отметить, что в России генетические исследования, посвященные этому вопросу единичные [14, 15].

Цель исследования. Анализ роли взаимодействия полиморфных локусов

гена *FLG* в формировании хронической истинной экземы у женщин.

Материалы и методы исследования. Для исследования была сформирована выборка, включающая 446 женщин, в том числе 233 пациентки с хронической истинной экземой и 213 женщин без данного заболевания (контрольная группа). Все индивидуумы, включенные в исследование, родились и проживали в Центральном Черноземье России (Курская, Белгородская, Воронежская, области) [16], имели русскую национальность и не являлись родственниками. Из исследования были исключены пациенты с другими формами экземы; больные, у которых хроническая истинная экзема сочеталась с иной кожной патологией или соматическим заболеванием, влияющим на состояние кожи; пациенты, имеющие тяжелую соматическую патологию (онкологические заболевания, ревматоидный артрит, болезнь Крона), а также пациенты, регулярно принимающие антигистаминные, стероидные, иммуносупрессивные препараты; индивидуумы моложе 18-летнего возраста; индивидуумы, отказавшиеся от проводимого исследования.

Диагноз ХИЭ устанавливался на основании жалоб, анамнеза, клинических проявлений, течения заболевания и лабораторных методов исследования. Контрольная группа формировалась из индивидуумов, не имеющих заболеваний кожи на момент обследования, а также соматической патологии, приводящей к вторичному поражению кожи. Клиническое и клинико-лабораторное обследование больных проводилось на базе поликлинического отделения ОБУЗ «Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер». Выборки формировались за период с 2010 по 2016гг. Средний возраст больных хронической истинной экземой составил $46,71 \pm 2,46$ (варьировал от 18 лет до 83 лет), контрольной выборки – $44,68 \pm 2,76$ (варьировал от 20 до 72 лет) ($p > 0,05$). Исследование проводилось с информированного согласия индивидуумов на его проведение.

В исследуемых группах женщин (с ПЭ и контрольная группа) проведено молекулярно-генетическое исследование десяти полиморфных локусов гена филаггрина – rs471144, rs61816761, rs4363385, rs558269137, rs77199844, rs12144049, rs3126085, rs10888499, rs6661961. Полиморфные локусы включались в исследование в соответствии с их ассоциацией с экземой (атопическим дерматитом) по данным ранее проведенных полногеномных (GWAS) исследований, значимым регуляторным потенциалом и влиянием на экспрессию генов. Генотипирование проводилось на амплификаторе CFX-96 Real-Time System (Bio-Rad) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) синтеза ДНК в режиме реального времени методом TaqMan зондов с использованием наборов реагентов для амплификации ДНК с соответствующими олигонуклеотидными праймерами и зондами для изучаемых полиморфных локусов гена филаггрина, синтезированных ООО «Тест-Ген» (Ульяновск).

В настоящем исследовании изучена роль взаимодействия полиморфных локусов гена филаггрина в возникновении ХИЭ у женщин. SNP×SNP взаимодействия, вовлеченные в формирование ХИЭ, изучались с помощью двух подходов. Во-первых, использовали программное обеспечение APSampler (<http://sources.redhat.com/cygwin/>), использующий метод Монте-Карло марковских цепей и байесовскую непараметрическую статистику [17, 18]. Силу ассоциации оценивали показателем отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (95%CI). Выполнен пермутационный тест с целью коррекции на множественные сравнения – статистически значимым уровнем являлся $p_{perm} < 0,05$. Во-вторых, использовали метод снижения размерности MDR (Multifactor

Dimensionality Reduction) (<http://www.multifactordimensionalityreduction.org/>). Расчеты проводились в программе MDR (v. 3.0.2) (<http://sourceforge.net/projects/mdr>).

Регуляторный потенциал исследуемых полиморфных локусов гена *FLG* изучался с помощью программы HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/haploreg.php>) согласно методике указанной в работе [19].

Рассмотрена связь полиморфизма гена *FLG* с экспрессией генов (*cis*-eQTL) по данным проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>). В работу включались данные с $p < 8 \cdot 10^{-5}$, $r_{FDR} \leq 0,05$. Оценка связи аллельных вариантов рассматриваемых полиморфных локусов с уровнем транскрипции генов проводилось по методике, представленной в работе [20].

Результаты и их обсуждение. В таблице 1 представлены полученные данные о распределении генотипов в исследуемых выборках женщин (больные и контроль), наблюдаемой (H_o) и ожидаемой гетерозиготности (H_e), соответствии наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому при равновесии Харди-Вайнберга (P_{HWE}) по изучаемым локусам гена филаггрина.

С помощью программного обеспечения APSampler установлены сочетания аллелей/генотипов полиморфных локусов генов филаггрина, ассоциированные с развитием хронической истинной экземы у женщин (таблица 2). Среди изученных полиморфных локусов гена филаггрина в состав моделей SNP×SNP взаимодействий, связанных с формированием заболевания, входят пять полиморфных локусов – rs61816761, rs4363385, rs77199844, rs471144 и rs558269137.

Таблица 1

Популяционно-генетические характеристики распределения полиморфных локусов гена филаггрина у больных хронической истинной экземой и в контрольной группе среди женщин

Table 1

Population-genetic characteristics of the distribution of polymorphic loci of the filaggrin gene in patients with chronic true eczema and in the control group among women

Полиморфный локус	Показатели	Больные (n=233)	Группа контроля (n=213)
rs77199844 <i>FLG</i>	Генотипы*	209/24/0	183/26/0
	Н _о /Н _е	0,10/0,10	0,12/0,12
	P _{нвЕ}	>0,05	>0,05
rs12144049 <i>FLG</i>	Генотипы*	135/76/18	138/55/3
	Н _о /Н _е	0,33/0,37	0,28/0,26
	P _{нвЕ}	>0,05	>0,05
rs61816761 <i>FLG</i>	Генотипы*	230/5/0	213/1/0
	Н _о /Н _е	0,02/0,02	0,005/0,005
	P _{нвЕ}	<0,05	<0,001
rs558269137 <i>FLG</i>	Генотипы*	218/15/0	206/7/0
	Н _о /Н _е	0,06/0,06	0,03/0,03
	P _{нвЕ}	>0,05	>0,05
rs4363385 <i>FLG</i>	Генотипы*	79/102/45	64/108/38
	Н _о /Н _е	0,45/0,49	0,51/0,49
	P _{нвЕ}	>0,05	>0,05
rs3126085 <i>FLG</i>	Генотипы*	171/52/9	175/32/4
	Н _о /Н _е	0,22/0,26	0,15/0,17
	P _{нвЕ}	>0,05	>0,05
rs4711445 <i>FLG</i>	Генотипы*	197/31/4	176/28/0
	Н _о /Н _е	0,13/0,15	0,14/0,13
	P _{нвЕ}	<0,05	>0,05
rs10888499 <i>FLG</i>	Генотипы*	95/23/10	99/20/15
	Н _о /Н _е	0,18/0,28	0,15/0,30
	P _{нвЕ}	<0,001	<0,001
rs6661961 <i>FLG</i>	Генотипы*	87/82/43	67/91/33
	Н _о /Н _е	0,39/0,48	0,48/0,48
	P _{нвЕ}	<0,01	>0,05

Примечание: * – указано количество гомозигот по частому аллелю/гетерозигот/ гомозигот по редкому аллелю; Н_о – наблюдаемая гетерозиготность; Н_е – ожидаемая гетерозиготность.

Note: * – the number of homozygotes for the frequent allele / heterozygotes / homozygotes for the rare allele is indicated; Н_о – observed heterozygosity; Н_е – the expected heterozygosity.

Таблица 2

Распространенность сочетаний аллелей/генотипов полиморфных локусов генов филаггрина у женщин, больных хронической истинной экземой и в контрольной группе

Table 2

The prevalence of combinations of alleles / genotypes of polymorphic loci of filaggrin genes in women with chronic true eczema and in the control group

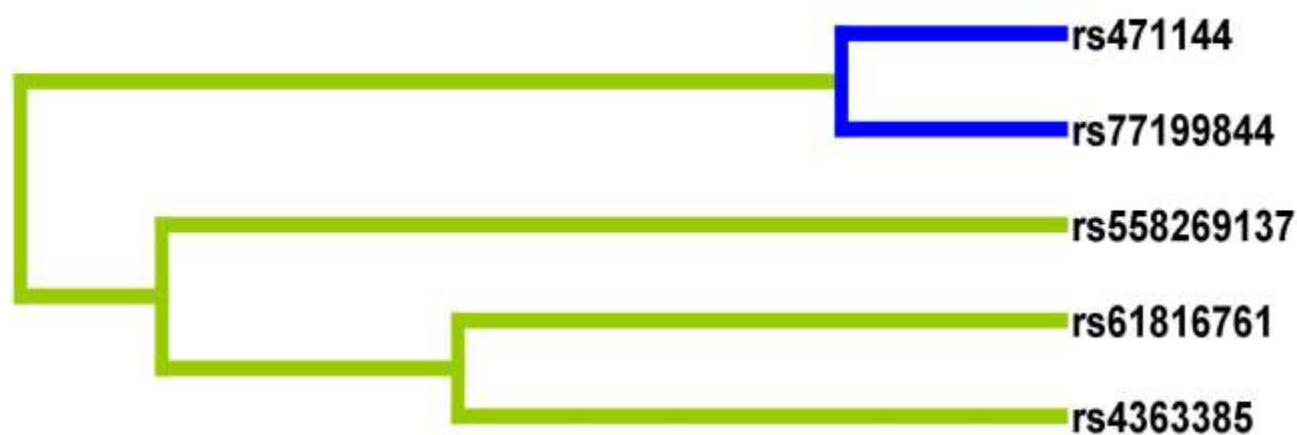
Полиморфизмы	Сочетание (аллели/генотипы)	Больные		Контрольная группа		P (P _{perm})	OR (95% CI)
		n/N	%	n/N	%		
<i>Двухлокусные модели</i>							
rs 471144 × rs 61816761	G rs 471144 × AA rs 61816761	222/231	96,10	203/203	100	0,003 (0,0001)	0,15 (0,04-0,55)
rs 4363385 × rs 77199844	AG rs 4363385 × H rs 77199844	6/222	2,70	15/203	26,11	0,021 (0,029)	0,35 (0,13-0,92)
rs 471144 × rs 558269137	G rs 471144 × WW rs 558269137	209/228	91,67	195/202	96,53	0,026 (0,033)	0,39 (0,16-0,96)
rs 4363385 × rs 77199844	A rs 4363385 × H rs 77199844	11/222	4,95	20/203	9,85	0,039 (0,037)	0,48 (0,22-1,02)
rs 471144 × rs 61816761	G rs 471144 × G rs 61816761	5/231	2,16	0/203	0,00	0,041 (0,041)	6,66 (1,14-38,91)
<i>Трехлокусные модели</i>							
rs 471144 × rs 4363385 × rs 77199844	G rs 471144 × AG rs 4363385 × H rs 77199844	6/219	2,74	15/194	22,68	0,018 (0,025)	0,34 (0,13-0,88)
rs 61816761 × rs 4363385 × rs 77199844	A rs 61816761 × AG rs 4363385 × H rs 77199844	6/221	2,71	15/202	25,74	0,021 (0,029)	0,35 (0,13-0,91)
rs 471144 × rs 4363385 × rs 77199844	G rs 471144 × A rs 4363385 × H rs 77199844	11/219	5,02	20/194	10,31	0,032 (0,034)	0,46 (0,21-0,99)
rs 61816761 × rs 4363385 × rs 77199844	A rs 61816761 × A rs 4363385 × H rs 77199844	11/221	4,98	20/202	9,90	0,039 (0,037)	0,48 (0,22-1,02)

Нами выявлено 5 двухлокусных и 4 трехлокусных моделей SNP×SNP взаимодействий, определяющих подверженность к развитию ХИЭ. При этом следует отметить, что, во-первых, двух-локусная модель, включающая полиморфные локусы rs471144 × rs61816761 имеет наибольшую статистическую значимость ($p=0,003$, $p_{perm}=0,0001$). Во-вторых, среди 9 статистически значимых 2-х и 3-х локусных моделей, ассоциированных развитием ХИЭ, 8 моделей имеет протективное значение и лишь одна модель (аллель G rs471144 × аллель G rs61816761) является фактором риска развития заболевания (OR=6,66, 95%CI 1,14-38,91). В-третьих, в наибольшее количество моделей, определяющих подверженность к развитию ХИЭ, входят полиморфные локусы rs4363385 и rs77199844 (по 6 моделей соответственно).

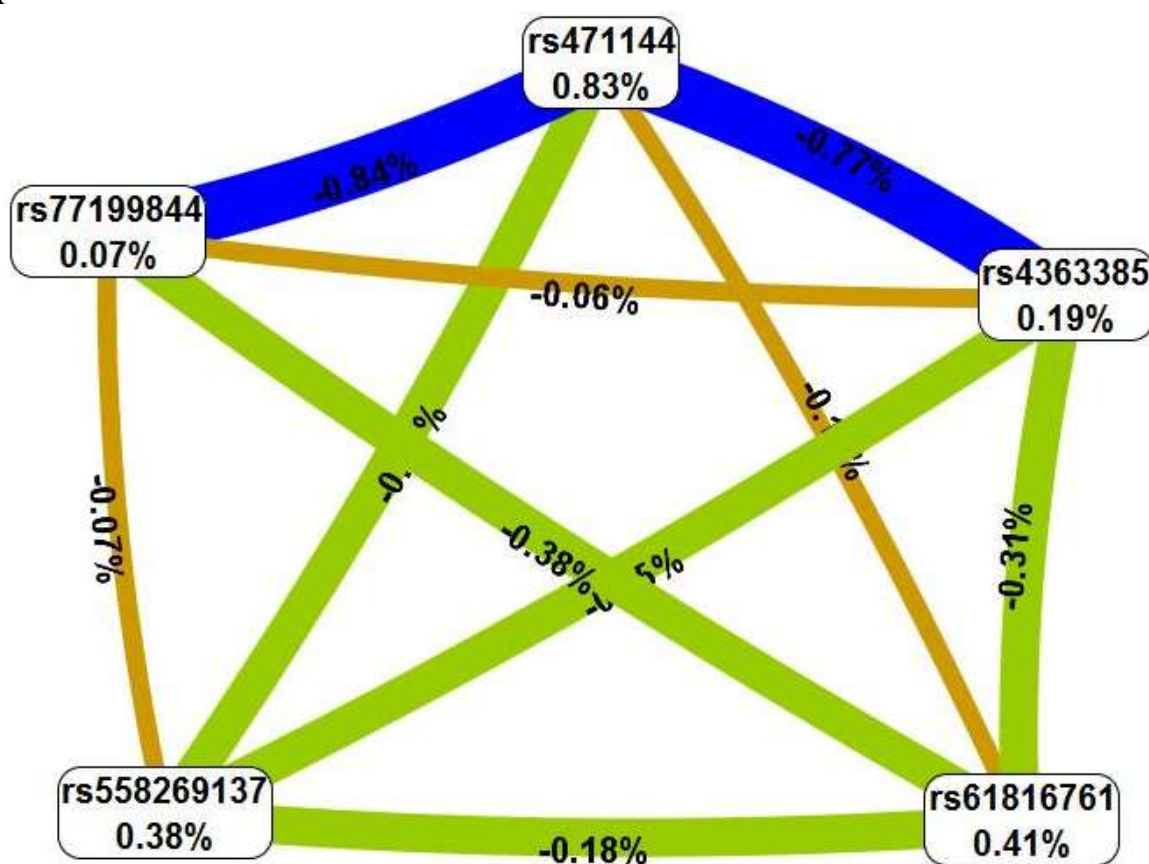
С использованием метода Multifactor Dimensionality Reduction нами установлена статистически значимые 4-х и 5-и локусные модели SNP×SNP взаимодействий гена филагрина, ассоциированные с развитием хронической истинной экземы. Четырех-локусная модель включает полиморфизмы rs471144, rs4363385, rs558269137, rs77199844. Показатель Training Bal. Acc. данной модели составил 55,08%, Testing Bal. Acc. – 45,25%, воспроизводимость модели CVC=8/10, OR=1,63, 95%CI 1,07-2,50 ($p_{perm}<0,001$), чувствительность модели – 0,31, специфичность модели – 0,78. В пяти-локусную модель входят полиморфные локусы rs471144, rs61816761, rs4363385, rs558269137, rs77199844. Показатели точности данной модели составили Training Bal. Acc. – 55,47%, Testing Bal. Acc. – 48,39%, воспроизводимость CVC=10/10,

OR=1,70, 95%CI 1,11-2,59 ($p_{perm}<0,001$), чувствительность – 0,32, специфичность – 0,78. Дендрограмма и граф SNP×SNP взаимодействий наиболее лучшей пяти-локусной модели гена филагрина представлены на рисунке 1. Следует отметить, что, во-первых, наиболее значимые SNP×SNP взаимодействия (отличаются наибольшими показателями энтропии) характерны для полиморфных локусов rs471144× rs77199844 (данное взаимодействие определяет -0,84% энтропии) и rs471144× rs4363385 (определяет -0,77% энтропии). Во-вторых, для SNP×SNP взаимодействий rs471144×rs77199844 и rs471144×rs4363385 характерны выраженные антагонистические взаимодействия (на дендрограмме и графе линии их соединяющие окрашены в синий цвет).

Анализ регуляторного потенциала «наиболее значимых» для развития ХИЭ полиморфных локусов, проведенный с помощью программы HaploReg (v4.1) показал, что полиморфизм rs77199844 гена *FLG* находится в регионе модифицированных гистоновых белков (H3K4me1), маркирующих энхансеры в культуре клеток «ES-I3 Cells» и первичных клетках дермальных фибробластов (NHDF-Ad Adult Dermal Fibroblast Primary Cells), а также расположен в регионе регуляторных мотивов ДНК, определяющих взаимодействие с семьей транскрипционными факторами (Foxa, Foxd1, Foxf1, Foxf2, Foxq1, HDAC2, p300). Следует отметить, что альтернативный аллель C rs77199844 снижает афинность ко всем этим семи транскрипционным факторам (различия между LOD коэффициентами альтернативного и референсного аллелей отрицательные).



А



Б

Рис. 1. Дендрограмма (А) и граф (Б) SNP×SNP взаимодействий гена филлагрина, ассоциированных с развитием хронической истинной экземы у женщин (получены методом Multifactor Dimensionality Reduction). Представлены данные о силе и направленности влияния полиморфизмов или сочетания полиморфизмов на развитие ПЭ (% энтропии). Линия красного цвета указывает на выраженный синергизм, оранжевого – свидетельствует об умеренном синергизме, коричневого – отражает независимый эффект, зеленого – обозначает умеренный антагонизм, синего – выраженный антагонизм

Fig. 1. Dendrogram (A) and graph (Б) of SNP × SNP interactions of the filaggrin gene associated with the development of chronic true eczema in women (obtained by Multifactor Dimensionality Reduction). Data on the strength and direction of the influence of polymorphisms or a combination of polymorphisms on the development of PE (% entropy) are presented. The red line indicates pronounced synergism, orange indicates moderate synergism, brown indicates an independent effect, green indicates moderate antagonism, and blue indicates pronounced antagonism

Наряду с этим полиморфный локус rs471144 так же локализован в области модифицированных гистоновых белков (H3K4me1, H3K27ac), маркирующих энхансеры в первичных клетках Т-хелперов в периферической крови и регионе мотивов ДНК, влияющих на афинность к 7 факторам транскрипции (Fox, Foxo, Foxj2, Sox, Foxf2, Zec, SREBP). К подавляющему большинству этих транскрипционных факторов (за исключением TF – SREBP) альтернативный аллель G снижает афинность. Таким образом, два полиморфных локуса rs77199844 и rs471144, вовлеченные в формирование ХИЭ, локализованы в регионе регуляторных мотивов ДНК к 12 транскрипционным факторам, что свидетельствует о их важном регуляторном потенциале.

С использованием данных проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>) установлено важное eQTL значение полиморфных локусов rs471144, rs77199844 и rs4363385, имеющих наибольший вклад в подвержен-

ность к развитию ХИЭ. Выявлены ассоциации полиморфизма rs471144 с уровнем транскрипционной активности гена *FLG-AS1* в коже (рисунок 2). При этом, следует отметить, что аллель G связан с пониженной экспрессией гена *FLG-AS1* ($\beta = -0,34$ – $-0,44$, $p \leq 3,5 \cdot 10^{-5}$, $p_{FDR} \leq 0,05$). Полиморфный локус rs77199844 ассоциирован с уровнем экспрессии гена *C1orf68* в коже (рисунок 3) – аллель С определяет более низкую экспрессию данного гена ($\beta = -0,16$, $p = 2,9 \cdot 10^{-5}$, $p_{FDR} \leq 0,05$). Наибольшее eQTL значение имеет полиморфизм rs4363385 гена *FLG* (таблица 3). Данный полиморфный локус ассоциирован с уровнем экспрессии девяти генов в коже (*SPRR1B*, *LCE3C*, *LCE1D*, *SPRR2D*, *SPRR2B*, *LCE3A*, *LCE1E*, *SPRR1A*, *SPRR3*). Обращает на себя внимание факт того, что полиморфный вариант С полиморфизма rs4363385 гена *FLG* определяет повышенную экспрессию генов *SPRR2D*, *SPRR1A*, *SPRR3*, *LCE3A* ($\beta < 0$, $p_{FDR} \leq 0,05$) и низкую экспрессию генов *SPRR1B*, *LCE3C*, *LCE1D*, *SPRR2B* и *LCE1E* ($\beta > 0$, $p_{FDR} \leq 0,05$) (таблица 3).

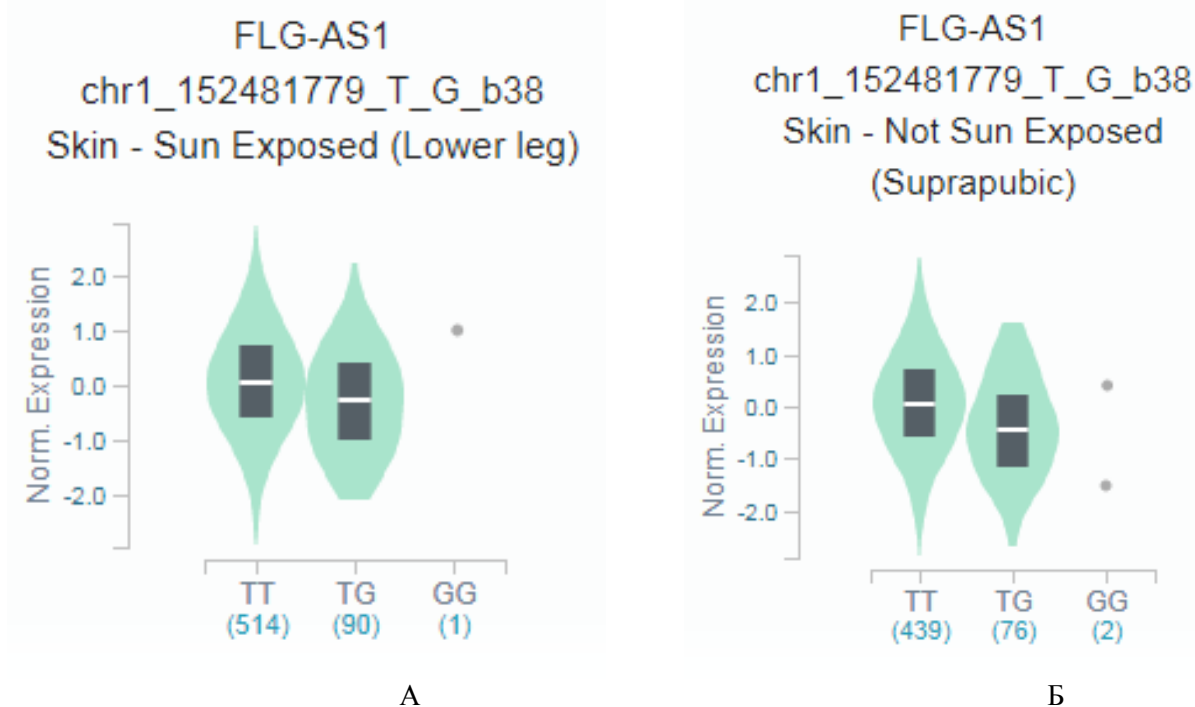


Рис. 2. Полиморфизм rs471144 гена *FLG* и уровень экспрессии гена *FLG-AS1* в коже (А – Sun Exposed (Lower leg), Б – Not Sun Exposed (Suprapubic)) (<http://www.gtexportal.org/>)

Fig. 2. *FLG* rs471144 polymorphism and level of expression of the *FLG-AS1* gene in the skin (А – Sun Exposed (Lower leg), Б – Not Sun Exposed (Suprapubic)) (<http://www.gtexportal.org/>)

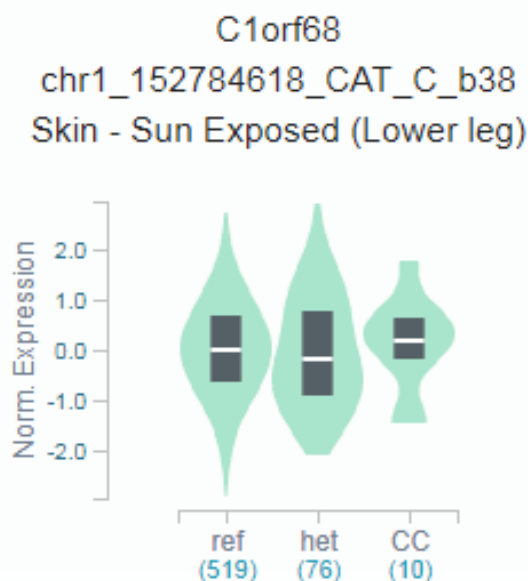


Рис. 3. Полиморфизм rs471144 гена *FLG* и уровень экспрессии гена *C1orf68* в коже (Sun Exposed (Lower leg)) (<http://www.gtexportal.org/>)

Fig. 3. Polymorphism rs471144 of the *FLG* gene and the level of expression of the *C1orf68* gene in the skin (Sun Exposed (Lower leg)) (<http://www.gtexportal.org/>)

Ген филаггрина состоит из трех экзонов и двух интронов и расположен в кластере генов комплекса эпидермальной дифференцировки (1q21) [21]. Филаггрин образуется из профилаггрина и является ключевым белком, способствующим терминальной дифференцировке эпидермиса и образованию защитного барьера кожи. Профилаггрин кодируется третьим экзоном [22]. Установлено, что мутации, приводящие к потере функции филаггрина (loss-of-function variants) или нулевые мутации гена филаггрина, обуславливают образование неактивной формы синтезированного полипептида (вследствие преждевременного прекращения синтеза, сигналом для которого являются появившиеся в результате мутаций стоп-кодона). Это в конечном итоге приводит к низкой концентрации профилаггрина в зернистом слое эпидермиса, что в последующем определяет формирование аномально тонкого слоя кератиноцитов, и является морфологическим субстратом, лежащим в основе предрасположенности к хроническим заболеваниям кожи (дерматит, экзема, псориаз и др) [23-25]. В нашей работе выявлены ассоциации с развитием хронической истинной экземы у женщин как мутаций, связанных с потерей функции фи-

лаггрина (2282del4 – rs558269137, R501X – rs61816761) так и полиморфных локусов гена филаггрина (rs4363385, rs77199844 и rs471144). Значимые ассоциации с развитием экземы (атопического дерматита) этих мутаций и полиморфных локусов показаны в ранее проведенных работах [3, 5-11, 14-15]. Так, в результате полно-геномного исследования атопического дерматита и псориаза, проведенного в 2015г Vaurecht H. et al. [3] установлены ассоциации с риском развития атопического дерматита rs77199844 (del) (OR=2,01 95%CI 1,72–2,35), rs4363385 (OR=1,23 95%CI 1,15–1,32) и rs471144 (OR=1,54 95%CI 1,37–1,73). Так же в этой работе показана вовлеченность в формирование псориаза на полно-геномном уровне полиморфных локусов rs77199844 (del) (OR=1,16 95%CI 1,01–1,33) и rs4363385 (OR=0,89 95%CI 0,85–0,94). Полиморфизм rs471144 не был ассоциирован с псориазом (OR=1,03 95%CI 0,94–1,14). Авторы этого исследования обращают внимание на факт «обратной» ассоциации полиморфизма rs4363385 с риском развития атопического дерматита и псориаза: для атопического дерматита этот полиморфизм является фактором риска (OR=1,23), а для псориаза – наоборот, протективным фактором (OR=0,89).

Таблица 3

Ассоциации полиморфизма rs4363385 гена *FLG* с уровнем экспрессии генов (cis-eQTL) в коже

Table 3

Associations of *FLG* gene rs4363385 polymorphism with gene expression level (cis-eQTL) in the skin

Экспрессируемый ген	Аллель (ref)	Алелль (alt)	β	p	Орган/ткань
<i>SPRR1B</i>	T	C	-0,24	6,6e-15	Skin – Sun Exposed (Lower leg)
<i>LCE3C</i>	T	C	-0,34	3,3e-12	Skin – Sun Exposed (Lower leg)
<i>LCE1D</i>	T	C	-0,26	8,7e-11	Skin – Sun Exposed (Lower leg)
<i>SPRR2D</i>	T	C	0,21	5,6e-9	Skin – Sun Exposed (Lower leg)
<i>SPRR2B</i>	T	C	-0,22	1,3e-8	Skin – Sun Exposed (Lower leg)
<i>LCE3A</i>	T	C	0,19	0,000017	Skin – Sun Exposed (Lower leg)
<i>LCE1E</i>	T	C	-0,14	0,000041	Skin – Sun Exposed (Lower leg)
<i>SPRR1B</i>	T	C	-0,18	1,2e-9	Skin – Not Sun Exposed (Suprapubic)
<i>LCE1D</i>	T	C	-0,26	2,9e-9	Skin – Not Sun Exposed (Suprapubic)
<i>SPRR2B</i>	T	C	-0,23	4,2e-8	Skin – Not Sun Exposed (Suprapubic)
<i>LCE3C</i>	T	C	-0,27	1,5e-7	Skin – Not Sun Exposed (Suprapubic)
<i>SPRR2D</i>	T	C	0,18	6,3e-7	Skin – Not Sun Exposed (Suprapubic)
<i>SPRR1A</i>	T	C	0,13	0,000032	Skin – Not Sun Exposed (Suprapubic)
<i>LCE1E</i>	T	C	-0,15	0,00011	Skin – Not Sun Exposed (Suprapubic)
<i>SPRR3</i>	T	C	0,23	0,00011	Skin – Not Sun Exposed (Suprapubic)

Примечание: использованы данные проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) (<http://www.gtexportal.org/>)

Note: used data from the Genotype-Tissue Expression (GTEx) project (<http://www.gtexportal.org/>)

Следует отметить, что ряд из исследуемых нами мутаций гена филаггрина (например, R501X (rs61816761)) наряду с вовлеченностью в подверженность к заболеваниям кожи (дерматит, экзема) показывают ассоциации на полно-геномном уровне и с другими заболеваниями со значимой иммуно-аллергической компонентой (бронхиальная астма) [26, 27].

Заключение. Взаимодействия полиморфных локусов гена *FLG* ассоциированы с формированием хронической истинной экземы у женщин. В состав двух- и трех-локусных моделей, определяющих подверженность к заболеванию, входят пять полиморфных локусов – rs61816761, rs4363385, rs77199844, rs471144 и rs558269137 гена *FLG*. Полиморфизмы rs4363385 и rs77199844 включены в наибольшее количество моделей (по 6 моделей соответственно). SNP×SNP взаимодействия rs471144×rs77199844 и rs471144×rs4363385 определяют -0,84% и -0,77% энтропии признака соответственно. Полиморфные локусы rs77199844 и rs471144 локализованы в регионе регуляторных мотивов ДНК к 12 транскрипционным факторам, а полиморфизм rs4363385 гена *FLG* ассоциирован с уровнем экспрессии девяти генов в коже (*SPRR1B*, *LCE3C*, *LCE1D*, *SPRR2D*, *SPRR2B*, *LCE3A*, *LCE1E*, *SPRR1A*, *SPRR3*).

В отношении данной статьи не было зарегистрировано конфликта интересов.

Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с.
2. Weidinger S., Novak N. Atopic dermatitis // *Lancet*. 2016. Vol. 387(10023). P. 1109-1122. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X
3. Genome-wide comparative analysis of atopic dermatitis and psoriasis gives insight into opposing genetic mechanisms / H. Baurecht [et al.] // *Am J Hum Genet*. 2015. Vol. 96(1). P. 104-120. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.12.004
4. Современные особенности клиники, диагностики и терапии больных экземой / Л.А. Юсупова [и др.] // *Лечащий врач*. 2018. N 6. С. 85.
5. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus / P. Rerkmitt [et al.] // *Inflamm Regen*. 2017. N 37. P. 14-15. DOI: 10.1186/s41232-017-0044-7
6. Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2016. N 12. P. 52. DOI: 10.1186/s13223-016-0158-5
7. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march / I. Marenholz [et al.] // *Nat Commun*. 2015. N 6. P. 8804. DOI: 10.1038/ncomms9804
8. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis / L. Paternoster [et al.] // *Nat. Genet*. 2012. N 44. P. 187-192. DOI: 10.1038/ng.1017
9. Genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Chinese Han population / L.D. Sun [et al.] // *Nat. Genet*. 2011. N 43. P. 690-694. DOI: 10.1038/ng.851
10. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis / J. Esparza-Gordillo [et al.] // *Nat. Genet*. 2009. N 41. P. 596-601. DOI: 10.1038/ng.347
11. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population / T. Hirota [et al.] // *Nat. Genet*. 2012. N 44. P. 1222-1226. DOI: 10.1038/ng.2438
12. Filaggrin Gene Mutation c.332 delA is associated with various clinical features of atopic dermatitis in the Chinese han population / L. Meng [et al.] // *PLoS One*. 2014. N 9. P. e98235. DOI: 10.1371/journal.pone.0098235
13. Filaggrin Mutation in Korean Patients with Atopic Dermatitis / H.R. On [et al.] // *Yonsei Med J*. 2017. Vol. 58(2). P. 395-400. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.2.395
14. Репликация данных полногеномных анализов ассоциации атопического дерматита в Республике Башкортостан / Г.Ф. Гималова [и др.] // *Медицинская генетика*. 2016. Т. 15, N 4. С. 25-28. DOI: <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-4-25-28>
15. The study of filaggrin gene mutations and copy number variation in atopic dermatitis patients from volga-ural region of Russia /

G.F. Gimalova [et al.] // GENE. 2016. Vol. 591(1). P. 85-89. DOI:

<https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.06.054>

16. Популяционно-генетические характеристики и генетико-эпидемиологическое исследование ассоциаций генов-кандидатов с мультифакториальными заболеваниями / И.Н. Сорокина [и др.] // Научные результаты биомедицинских исследований. 2018. Т. 4, N 4. С. 20-30. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3

17. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans / A.V. Favorov [et al.] // Genetics. 2005. Vol. 171(4). P. 2113-2121. DOI: 10.1534/genetics.105.048090

18. Lvovs D., Favorova O.O., Favorov A.V. A Polygenic Approach to the Study of Polygenic Diseases // Acta Naturae. 2012. Vol. 4(3). P. 59-71.

19. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России / И.В. Пономаренко [и др.] // Акушерство и гинекология. 2019. N 2. С. 98-104. DOI: 10.18565/aig.2019.2.98-104

20. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфные локусы гена LHCGR, ассоциированные с развитием миомы матки // Акушерство и гинекология. 2018. N 10. С. 86-91. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>

21. Мальченко Е.Е., Немчанинова О.Б., Максимов В.Н. Роль филагрина в развитии хронических заболеваний кожи. Обзор литературы // Journal of Siberian Medical Sciences. 2015. N 3. С. 28.

22. Мутации гена филагрина как фактор нарушения регуляции эпидермального барьера у детей / С.В. Левашева [и др.] // Лечащий Врач. 2016. N 1. С. 24.

23. Čepelak I., Dodig S., Pavić I. Filaggrin and atopic march // Biochem Med (Zagreb). 2019. Vol. 29(2). P. 020501. DOI: 10.11613/BM.2019.020501

24. Brown S.J., McLean W.H. One remarkable molecule: filaggrin // J Invest Dermatol. 2012. Vol. 132(3 Pt 2). P. 751-762. DOI: 10.1038/jid.2011.393

25. Čepelak I., Dodig S., Filipović-Grčić J. Filaggrin – multifunctional protein // Acta Med Croatica. 2016. N 70. P. 125-30.

26. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology / M.A. Ferreira [et al.] // Nat Genet. 2017. Vol. 49(12). P. 1752-1757. DOI: 10.1038/ng.3985

27. Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct / M.A.R. Ferreira [et al.] // Am J Hum Genet. 2019. Vol. 104(4). P. 665-684. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.02.022

References

1. [The Federal Clinical Guidelines. Dermatovenerology 2015: Diseases of the skin. Sexually transmitted infections]. 5th ed., revised. and add. Moscow: Business Express; 2016. Russian.

2. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. Lancet. 2016;387(10023):1109-1122. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00149-X

3. Baurecht H, Hotze M, Brand S, et al. Genome-wide comparative analysis of atopic dermatitis and psoriasis gives insight into opposing genetic mechanisms. Am J Hum Genet. 2015;96(1):104-120. DOI: 10.1016/j.ajhg.2014.12.004

4. Yusupova LA, Yunusova EI, Garaeva ZSh, et al. [Modern features of the clinic, diagnostics and therapy of patients with eczema]. Lechashchiy vrach. 2018;6:85. Russian.

5. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, et al. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. Inflamm Regen. 2017;37:14-15. DOI: 10.1186/s41232-017-0044-7

6. Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. Allergy Asthma Clin Immunol. 2016;12:52. DOI: 10.1186/s13223-016-0158-5

7. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rüschenhoff F, et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. Nat Commun. 2015;6:8804. DOI: 10.1038/ncomms9804

8. Paternoster L, Standl M, Chen CM, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. Nat. Genet. 2012;44:187-192. DOI: 10.1038/ng.1017

9. Sun LD, Xiao FL, Li Y, et al. Genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Chinese Han population. Nat. Genet. 2011;43:690-694. DOI: 10.1038/ng.851

10. 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. DOI: 10.1038/ng.347
11. 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;44:1222-1226. DOI: 10.1038/ng.2438
12. Meng L, Wang L, Tang H, et al. Filaggrin Gene Mutation c.332 delA is associated with various clinical features of atopic dermatitis in the Chinese han population. *PLoS One.* 2014;9:e98235. DOI: 10.1371/journal.pone.0098235
13. On HR, Lee SE, Kim SE, et al. Filaggrin Mutation in Korean Patients with Atopic Dermatitis. *Yonsei Med J.* 2017;58(2):395-400. DOI: 10.3349/ymj.2017.58.2.395
14. Gimalova GF, Karunas AS, Fedorova YY, et al. [Replication analysis of genome wide studies of atopic dermatitis in the Republic of Bashkortostan]. *Medical Genetics.* 2016;15(4):25-28. Russian. DOI: <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-4-25-28>
15. Gimalova GF, Karunas AS, Fedorova YY, et al. The study of filaggrin gene mutations and copy number variation in atopic dermatitis patients from volga-ural region of Russia. *GENE.* 2016;591(1):85-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.06.054>
16. Sorokina IN, Rudykh NA, Bezmenova IN, et al. Population genetic characteristics and genetic epidemiological research of candidate genes associations with multifactorial diseases. *Research Results in Biomedicine.* 2018;4(4):20-30. Russian. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-4-0-3
17. Favorov AV, Andreewski TV, Sodomoina MA, et al. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics.* 2005;171(4):2113-2121. DOI: 10.1534/genetics.105.048090
18. Lvovs D, Favorova OO, Favorov AV. A Polygenic Approach to the Study of Polygenic Diseases. *Acta Naturae.* 2012;4(3):59-71.
19. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, et al. [The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;2:98-104. Russian. DOI: 10.18565 / aig.2019.2.98-104
20. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. [Polymorphic LHCGR gene loci associated with the development of uterine fibroids]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;10:86-91. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>
21. Malchenko EE, Nemchaninova OB, Maksimov VN. [Filaggrin role in development of chronic dermal diseases. Literature review]. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2015;(3):28. Russian.
22. Levasheva SV, Etkina EI, Guryeva LL, et al. [Filaggrin gene mutations as a factor in dysregulation of the epidermal barrier in children]. *Lechashchiy Vrach.* 2016;1:24. Russian.
23. Čepelak I, Dodig S, Pavić I. Filaggrin and atopic march. *Biochem Med (Zagreb).* 2019;29(2):020501. DOI: 10.11613/BM.2019.020501
24. Brown SJ, McLean WH. One remarkable molecule: filaggrin. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3 Pt 2):751-762. DOI: 10.1038/jid.2011.393
25. Čepelak I, Dodig S, Filipović-Grčić J. Filaggrin – multifunctional protein. *Acta Med Croatica.* 2016;70:125-30.
26. Ferreira MA, Vonk JM, Baurecht H, et al. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat Genet.* 2017;49(12):1752-1757. DOI: 10.1038/ng.3985
27. Ferreira MAR, Mathur R, Vonk JM, et al. Genetic Architectures of Childhood- and Adult-Onset Asthma Are Partly Distinct. *Am J Hum Genet.* 2019;104(4):665-684. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.02.022

Информация об авторе

Татьяна Михайловна Беляева, врач-дерматовенеролог, ОБУЗ «Курский областной клинический кожно-венерологический диспансер», E-mail: tb201446@yandex.ru.

Information about the author

Tatyana M. Belyaeva, Dermatovenerologist, Kursk Regional Clinical Dermatovenerologic Dispensary, E-mail: tb201446@yandex.ru.

Статья поступила в редакцию 10 июля 2019 г.
Receipt date 2019 July 10.

Статья принята к публикации 2 октября 2019 г.
Accepted for publication 2019 October 2.