

Поиск эпигенетических маркеров формирования остеопороза

Научный руководитель – Хусаинова Рита Игоревна

Ялаев Булат Илдусович

Аспирант

Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра РАН, Уфа, Россия

E-mail: yalaev.bulat@yandex.ru

Поиск эпигенетических предикторов низкого уровня минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и риска остеопоротических переломов у женщин постменопаузального возраста и мужчин старше 45 лет является одним из наиболее востребованных направлений в области молекулярной генетики остеопороза (ОП). Появляется все больше данных о роли микроРНК и метилирования ДНК в формировании низкого МПКТ и риска переломов, однако, выводы противоречивы, не выявлены маркеры с высокой прогностической значимостью [1].

Цель исследования: анализ ассоциаций полиморфных вариантов сайтов связывания микроРНК rs11540149, rs6854081, rs10098470, rs10793442, rs1054204, rs1061947, rs1042673, rs9659030, rs1031820, rs5854, rs198470, rs1712, rs2745426 в целевых генах, полиморфных вариантов rs2910164, rs11614913 генов микроРНК и профиля метилирования ДНК промоторных участков генов *RANKL* и *COPZ2* у женщин в постменопаузе, а также мужчин старше 45 лет с низким уровнем МПКТ и риском переломов.

Материалы и методы. Исследованы образцы ДНК 663 женщин в постменопаузе и 508 мужчин старше 45 лет Волго-Уральского региона. Типирование проводилось конкурентной аллель-специфической ПЦР KASPTM, анализ профиля метилирования ДНК - методом пиросеквенирования (PytoMark Q24). Поиск ассоциаций полиморфных вариантов сайтов связывания микроРНК в целевых генах и полиморфных вариантов генов микроРНК с эндотипами ОП проведен с использованием критерия χ^2 Пирсона.

Результаты. Обнаружены значимые ассоциации: у женщин аллель А полиморфного варианта rs11540149 ($p=0.043$, $\chi^2=4.095$) ассоциирован с переломами в целом и переломами позвоночника ($p=0.016$, $\chi^2=5.796$), аллель G rs6854081 с переломами шейки бедра ($p=0.00632$, $\chi^2=7.457$) и переломами в целом ($p=0.042$, $\chi^2=4.152$), аллель С rs2910164 с низким МПКТ в поясничном отделе позвоночника ($p=0.000102$, $\chi^2=15.095$), аллель Т rs10098470 с переломами в целом ($p=0.039$, $\chi^2=4.262$), аллель А rs10793442 с низким МПКТ в общей выборке ($p=0.041$, $\chi^2=4.139$).

У мужчин: аллель А rs11540149 ассоциирован с переломами ($p=0.041$, $\chi^2=4.139$) и низким МПКТ в общей выборке ($p=0.002$, $\chi^2=9.726$), а также с переломами лучевой кости ($p=0.00374$, $\chi^2=8.406$), аллель Т rs11614913 с переломами в целом ($p=0.03275$, $\chi^2=4.559$), аллель G rs6854081 с переломами шейки бедра ($p=0.02469$, $\chi^2=5.046$), генотип GG локуса rs1054204 с низким МПКТ в общей выборке ($p=0.03$, $\chi^2=4.713$).

Иницирована работа по анализу профиля метилирования ДНК в генах *RANKL* и *COPZ2* (изображены на рис. 1-2).

Таким образом, впервые выявлены значимые ассоциации полиморфных вариантов сайтов связывания микроРНК в целевых генах и генов микроРНК с эндотипами ОП, а также иницирована работа по исследованию метилирования ДНК у пациентов с ОП из Волго-Уральского региона России. Анализ направлен на прогнозирование риска развития и тяжести течения заболевания, ее раннюю диагностику и разработку таргетной терапии.

Источники и литература

- 1) Cheng V.K.F., Au P.C.M., Tan, Kathryn C.B., Cheung C. MicroRNA and Human Bone Health // JBMR Plus. 2019, №3 (1), p. 2-13.

Иллюстрации

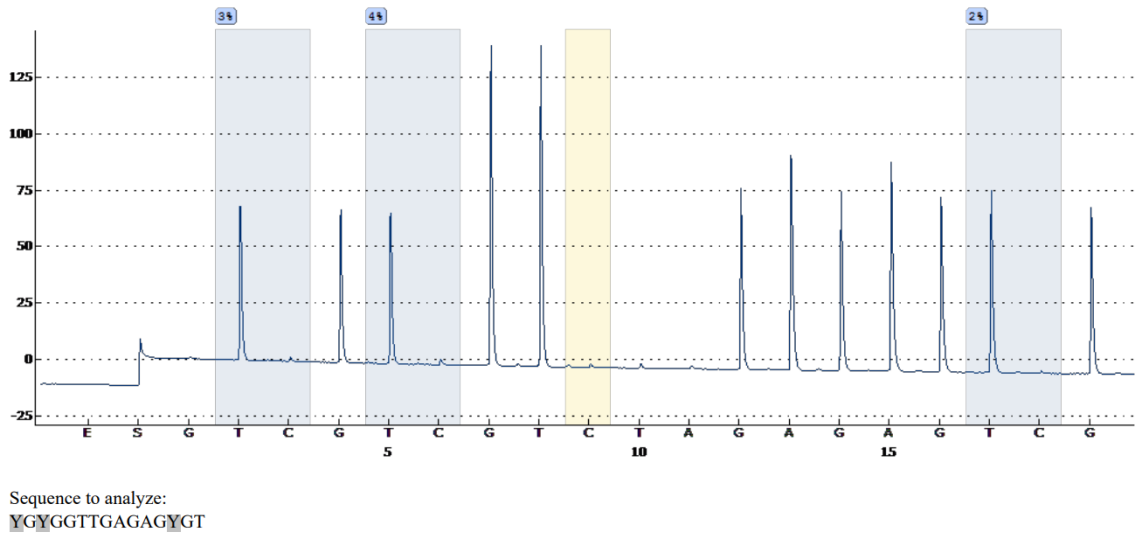


Рис. 1. Пирограмма профиля метилирования в гене RANKL у исследуемого образца ДНК пациента с ОП (указано в процентах).

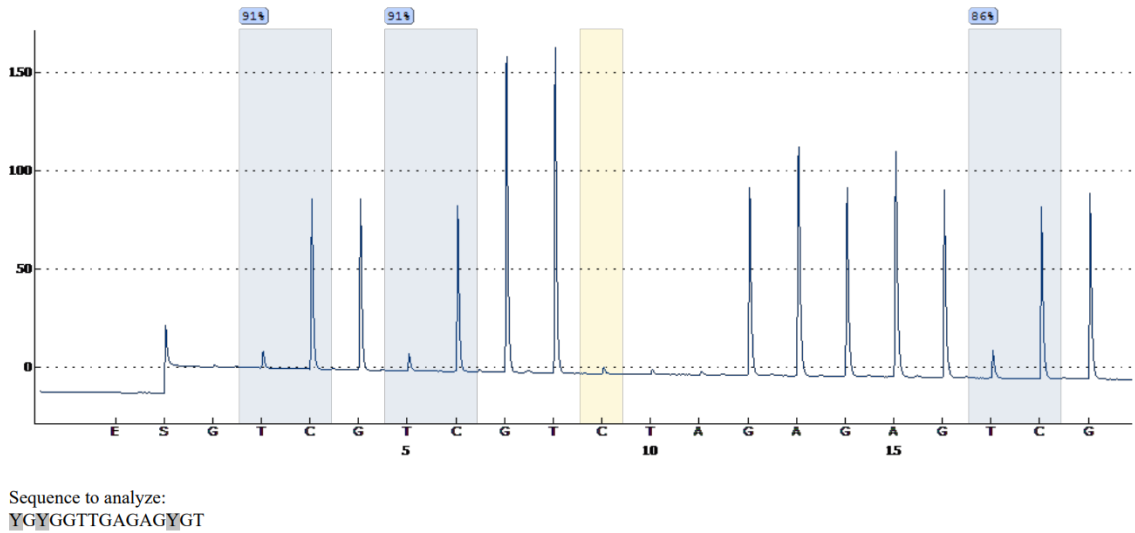


Рис. 2. Пирограмма профиля метилирования в гене RANKL у контрольной метилированной ДНК (указано в процентах).