



УДК 619.72-002.77-039-092:612.6.05]-07

О. В. Пішак, О. П. Микитюк

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНІ ПРИЧИНИ РОЗВИТКУ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Генетична полігенна складова у розвитку ревматоїдного артриту (РА) незаперечна [1; 2]. Внесок генетичної компоненти в етіологію захворювання становить 40–70 % [3; 4]. Рівень успадкування РА (залежність від генетичних чинників) визначено сьогодні як 60 %. Відомо, що РА сегрегує в родинах [2]. Так, в осіб I ступеня родинних зв'язків ризик захворіти на РА в 2–10 разів вищий порівняно з іншою популяцією. Генетичними дослідженнями доведено, що конкордантність за РА у монозиготних близнюків сягає 15 %, що у 5 разів більше, ніж у дизиготних [3]. Таким чином, факт, що спадковий компонент задіяний у розвитку РА, не викликає сумніву. Проте залишаються до кінця не з'ясованими ні етіологія хвороби, ні механізми генної дизрегуляції, які спричиняють появу і розвиток РА. Характер перебігу патологічного процесу значною мірою залежить від адаптивних реакцій, які зумовлені генетично, а надалі фенотиповий прояв залежить як від зовнішніх, так і від внутрішніх чинників [5].

Більшість популяційних спостережень підтверджує вирішальну роль й асоційованість генів HLA-регіону в комплексі генетичної компоненти РА. Аналіз HLA-DRB1 генотипу виявив кілька ділянок, які володіють незалежною асоціацією з РА, — A1-B8-DR3 (8.1) гаплотип (особливо варіанти біля локусу HLA-C), локус ZNF311 і регіон, що містить DOB1, TAP2, DPB1, і COL11A2 гени. Знайдено додаткові асоціативні ефекти варіантів локусів (незалежно від DRB1) VARS2L, HLA-B і DQA2 [5]. Асоціація з варіаціями HLA-регіону на короткому плечі хромосоми 6 (6p21.3) має чітке обґрунтування причетності до розвитку РА [5]. Тут кодуються гени головного комплексу гістосумісності — білки класу 2, бета-ланцюг молекул, функцією яких є презентація антигену CD4⁺ Т-хелперам. Аліелі, асоційовані з РА, забезпечують порушення аміно-

кислотної послідовності, що впливає на їх зв'язування. У межах цієї ділянки розрізняють три класи — 1, 2 і 3-й, де гени розташовані із високою щільністю (220 генів), і більшість із них виконують імунорегулювальні функції [5]. Доведено, що HLA класу 2 кодує певну послідовність амінокислот у третій гіперваріабельній ділянці (HVR3) ланцюга DRB1 класу 2 [6]. З'ясовано, що з багатьма автоімунними захворюваннями асоціюється мінорний алель одиночного нуклеотидного поліморфізму (rs2476601, 1858C-T, R620W) у гені нерецепторної протеїнової тирозинфосфатази 22 PTPN22, що знаходиться на хромосомі 1p13 [5].

Обґрунтовано помірну асоціацію між РА та геном нерецепторної протеїнової тирозинфосфатази 22 (PTPN22) [7; 8]. Протеїнові тирозинфосфатази відіграють значну роль у передачі сигналів і є інтегральними у сигнальному каскаді антигенового рецептора Т-клітин. Крім того, внутрішньоклітинна лімфоїдна тирозинфосфатаза (LYP) — потужний інгібітор активації Т-клітин, і асоціація її з РА трапляється з високою частотою в людських популяціях Європи (Велика Британія, Фінляндія, Швеція, Німеччина, Голландія) і, навпаки, має низьку розповсюдженість у Японії [3]. Крім РА, зазначений фермент має тісний зв'язок з іншими захворюваннями сполучної тканини, зокрема, з юнацьким ревматоїдним артритом і системним червоним вовчаком [3].

Проте внесок головного комплексу гістосумісності людини системи HLA у генез РА дорівнює всього 30–40 % [3; 7]. Останніми роками дослідження зосереджені на пошуку HLA-незалежних локусів схильності до РА. Про те, що існують інші HLA-незалежні локуси, свідчать результати генеалогічного та близнюкового аналізів. Зокрема, розвиток ерозивної форми РА зумовлений саме такими не-HLA генами [6].



У пацієнтів, що хворіли на РА, відтворено зв'язок розвитку патологічного процесу з локусами на хромосомах 1p13 (D1S1631), 6p21.3 (HLA), 18q21 (D18S858) ($P < 0,05$). Проте найсильніший зв'язок з РА має хромосомний регіон 2 q33 (IO=3,52) [4].

З високою вірогідністю з'явилися докази причетності до РА зчеплених генів у положеннях 6q21 (DS2410), 9p22 (D9S1121), 10q21 (D10S1221 та D10S1225), 12q12 (D12S398), 17p13 (D17S1298), 18q21 (D18S858) [8]. Одним із можливих кандидатів розвитку РА на хромосомі 18q21 є TNFRSF11A, що кодує рецептор активатора ядерного фактора каппа-В (RANK).

Ще одним геномним регіоном, чітко асоційованим з РА, є TNFAIP3 (TNF- α -індукований протеїн 3). Зокрема, у ньому виділяють дві незалежні ділянки, причетні до розвитку РА. TNFAIP3-ген кодує цитоплазматичний білок з «цинковими пальцями», який є негативним регулятором TNF- α -індукованого NF- κ B сигнального каскаду [12].

Тривають дослідження хворобоасоційованих ділянок хромосом. Так, у ділянці хромосоми 2q виявлено асоціацію одинарних нуклеотидних поліморфізмів (ОНП) біля генів передавача сигналів і активатора транскрипції STAT 1 і 4. Зокрема, STAT-4 визначає передачу сигналів та активацію фактора транскрипції-4, що відповідає за сигнали IL-12, IL-23 й інтерферон (IFN) типу 1. STAT4 поляризує Т-клітини в сторону TH1 і TH17 фенотипів, які потенційно підвищують автоімунність. Це відкриття дало поштовх геномному аналізу понад 5700 ОНП. Гомозиготний за третім інтроном STAT-4 алель підвищує ризик РА на 60 % [12].

Генетична схильність до РА має чітку популяційну залежність. Зокрема, асоціація з 4 ОНП у третьому інтроні гена STAT-4 є найсильнішою для rs7574865 (IO = 1,37; 95 % CI 1,17, 1,60) у когорті Північної Америки [12].

Інші дослідники [11; 12] визначили за РА дещо нижчий індекс Одда для rs7574865 — 1,32. Менш стійку асоціацію з хворобою має ОНП rs11893432 (IO = 1,14). Такий зв'язок, проте значно слабкіший, виявлено у шведів. У когорті Великої Британії (понад 5000 спостережень) сильний рівень доказовості встановлено для ОНП в інтергенній ділянці 6q23 (rs6920220; IO = 1,23; 95 % CI 1,15). Цей ОНП оточений двома генами — лінійного фактора транскрипції дендроцитів 3 (OLIG3) і TNF- α -індукованого протеїну 3 (TNFAIP3).

Метааналіз показав різні рівні генетичного ризику РА й асоційованості в європеїдній та корейській популяціях. Це стосується як HLA, так і CTLA-4 регіонів. Так, 620W алель гена RPTN22 асоційований з РА у європейців, проте не виявлений і відповідно не пов'язаний із

хворобою в азіатів. На противагу, *PADI4*, *SLC22A4*, і *FCRL3* характерні для РА азіатів і мало властиві для мешканців Європи. Пептидиларгінін-деїміназа 4 (*PADI4*) є членом сімейства, яке відповідає за посттрансляційне цитрулінування залишків аргініну білків синовії за РА, які розпізнаються специфічними антитілами. В японській та корейській популяціях виділили функціональні гаплоти *PADI4*, які збільшують ризик розвитку РА, проте зазначена асоціація у європейців не є сталою [8]. Обґрунтовано високі рівні асоціативності *CTLA-4* в азіатській популяції та низькі — в європейській [13; 14]. Попередньо ідентифіковано генетичну асоціацію з РА, що виглядає як відносно обмежена азіатською популяцією, для ОНП *PADI4* гена, розташованого на короткому плечі хромосоми 1 (1p36.13).

У більшості сучасних досліджень високоасоційованою з РА ОНП вважають і ділянку, локалізовану на довгому плечі хромосоми 9 (9q33–34), що включає гени TRAF1 (TNF-рецептор асоційований фактор 1) і C5 (IO = 1,36; 95 % CI 1,23) та rs2900180. Гомозиготи з ОНП rs3761847 в *TRAF1-C5* з РА мають суттєво вищий ризик смертності від онкопатології чи сепсису. У когорті жителів Північної Європи і США виявлено високий рівень вірогідності зв'язку ОНП у 50 регіоні гена TRAF1 — rs10818488 (IO = 1,26; 95 % CI 1,15) [15].

Підхід «генів-кандидатів» до TRAF1-C5 регіону виявив поліморфізм, який збільшував схильність і прояви РА [9; 10; 17]. Дослідили 14 генів-кандидатів і встановили суттєву вірогідну асоціацію між РА і RPTN22, CTLA4 та *PADI4*. Гени HLA-DRB1 і RPTN22 вірогідно визначали ступінь ризику розвитку захворювання [9].

Встановлено три ОНП щодо розвитку РА — RPTN22*rs2476601, MAP3K71P2*rs577001 і RUNX1*rs226827 [7]. Один ОНП, rs2476601, ідентифіковано у зоні гена RPTN22, що має найвищі рівні асоційованості серед усіх інших на хромосомі 1 [9; 10].

На додачу до ГКГ-регіону та локусу RPTN22, а також попередньо ідентифікованих STAT4, TRAF1, TNFAIP3, і CTLA4 є докази асоціації РА з частою варіантою локусу CD40, що ще раз підкреслює важливість у генезі РА каскаду CD40 / NF- κ B. Сильні вірогідні варіації виявлені авторами у 5 додаткових локусах, включаючи CCL21, MMEL1-TNFRSF14, CDK6, PRKCQ, KIF5A-PIP4K2C [13; 16].

Дослідивши 639 одинарних нуклеотидних поліморфізмів 26 генів-кандидатів, визначили десять, що мають подвійну, а то і потрійну взаємодію [11]. Так, ОНП rs2476601 на гені RPTN22 взаємодіє з rs2306772 на *SLC22A4*, останній взаємодіє з rs881372 на TRAF1 і rs2900180 на C5 відповідно. Більше того, rs2476601 на RPTN22 також взаємодіє з трьома ОНП (rs2905325,



rs1476482, rs2106549) на IL6. Інші 3 ОНП (rs2961280, rs2961283 і rs2905308) на IL6 взаємодіють з двома ОНП (rs477515 і rs2516049) на HLA-DRB1. ОНП rs660895 і rs532098 на HLA-DRB1 взаємодіють з rs2834779 і 4 ОНП RUNX1. Знайдено також потрібно взаємодіючі гени з rs10229203 на IL6, rs4816502 на RUNX1 і rs10818500 на C5 [12].

Незважаючи на важливість В-клітинного імунітету в патогенезі РА, ризиковими для розвитку захворювання є лише варіації гена *CD40* в європейській популяції. *CD40* експресується на В-клітинах, і взаємодіючи зі своїм лігандом *CD154* на *CD4+*-Т-клітин, забезпечує «переключення» синтезу імуноглобулінів та утворення гермінативних центрів — це теж може бути одним із шляхів до аутоімунізації [8].

Таким чином, алель-базований підхід дозволяє виявити численні чинники, які раніше не розглядалися як фактори ризику РА. *PTPN22*, *SLC22A4*, *HLA-DRB1*, *IL6*, *PADI4*, *TRAF1*, *NFKBIL1*, *C5* і *RUNX1* можуть спричиняти розвиток РА внаслідок їх взаємодій, особливо *PTPN22* і *SLC22A4*. І все ж *HLA* і *PTPN22* разом імовірно становлять близько половини внеску в генетичну детермінацію РА. Інші 50 відсотків припадають на інші мінорні знахідки.

Очевидно, що генетичні чинники ризику розвитку РА забезпечують більше мультиплікативні, ніж просто сумарні, ефекти.

ЛІТЕРАТУРА

1. Генетическая предрасположенность к ревматоидному артриту: роль генов и гаплотипов HLA класса II / Т. А. Сулова, А. Л. Бурмистрова, Е. Б. Хромова [и др.] // Иммунология. — 2008. — № 3. — С. 137–141.
2. Гусева И. А. Современные иммуногенетические и иммунологические аспекты ревматоидного артрита / И. А. Гусева, Е. Л. Насонов // Вестник Российской АМН. — 2008. — № 6. — С. 7–13.
3. Mac Gregor A. J. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins / A. J. Mac Gregor, H. Snieder, A. S. Rigby // Arthr. and Rheum. — 2000. — Vol. 43. — P. 30–37.
4. Pratt A. G. Current concepts in the pathogenesis of early rheumatoid arthritis / A. G. Pratt, J. D. Isaacs, D. L.

Mattey // Best Pract Res Clin Rheumatol. — 2009. — Vol. 23, N 1. — P. 37–48.

5. Bowes J. Recent advances in the genetics of RA susceptibility / J. Bowes, A. Barton // Rheumatology. — 2008. — Vol. 47. — P. 399–402.

6. Screening the Genome for Rheumatoid Arthritis Susceptibility Genes / D. Jawaheer, M. F. Seldin, C. I. Amos [et al.] // Arthr. and Rheum. — 2003. — Vol. 48, N 4. — P. 906–916.

7. Jung J. Allelic based gene-gene interactions in rheumatoid arthritis / J. Jung, J. J. Song, D. Kwon // BMC Proceedings. — 2009. — 3 (Suppl. 7). — S. 76.

8. Clarke A. Genetics of rheumatic disease / A. Clarke, T. J. Vyse // Arthritis Research and Therapy. — 2009. — Vol. 11, N 5. — P. 102–107.

9. Classification of rheumatoid arthritis status with candidate gene and genome-wide single-nucleotide polymorphisms using random forests / Yan V. Sun, Zhaohui Cai, Kaushal Desai [et al.] // BMC Proceedings. — 2007. — Vol. 1 (Suppl.). — P. 62.

10. A genome-wide association scan for rheumatoid arthritis data by Hotelling's T2 tests / L. Chen, M. Zhong, W. V. Chen [et al.] // BMC Proceedings. — 2009. — Vol. 3 (Suppl. 7). — S. 6.

11. Detecting significant single-nucleotide polymorphisms in a rheumatoid arthritis study using random forests / M. Wang, X. Chen, M. Zhang [et al.] // BMC Proceedings. — 2009. — 3 (Suppl. 7). — P. 69.

12. Rheumatoid arthritis-associated gene-gene interaction network for rheumatoid arthritis candidate genes / Ch.-H. Huang, L. Cong, J. Xie [et al.] // BMC Proceedings. — 2009. — 3 (Suppl. 7). — P. 75.

13. Criswell L. A. Gene discovery in rheumatoid arthritis highlights the *CD40*? *NF-κB* signaling pathway in disease pathogenesis / L. A. Criswell // Immunological Reviews. — 2010. — Vol. 233. — P. 55–61.

14. Genetic Risk Factors for Rheumatoid Arthritis Differ in Caucasian and Korean Populations / H.-S. Lee, B. D. Korman, J. M. Le [et al.] // Arthritis and Rheumatism. — 2009. — Vol. 60, N 2. — P. 364–371.

15. Cadena J. Clinical comparisons of RA between different populations: are they feasible? / J. Cadena, J. M. Anaga // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 62. — P. 1124–1125.

16. Harney S. Genetic Epidemiology of Rheumatoid Arthritis / S. Harney, B. P. Wardsworth // Tissue Antigens. — 2002. — Vol. 60. — P. 465–473.

17. Turessen C. Genetic of Rheumatoid Arthritis / C. Turessen, E. L. Matterson // Mayo Clin. Prac. — 2006. — Vol. 31, N 1. — P. 64–101.

