

Феномен сочетания болезней: роль генетических факторов в развитии синтропии и дистропии

Брагина Е.Ю.^{1*}, Пузырев В.П.^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский НИМЦ РАН, Томск, Россия

² Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия

* elena.bragina@medgenetics.ru

Ключевые слова: феномен сочетания болезней; синтропия; дистропия, гены, SNPs

Мотивация и цель: Более 50 миллионов человек в возрасте 65 лет и старше, составляющих почти половину населения Европы, страдает одновременно двумя и более многофакторными заболеваниями (МФЗ) [1]. В условиях недостаточности знаний о патогенезе и формировании сочетаний МФЗ у человека в ближайшие 20 лет прогнозируется неуклонный рост (до 68 %) численности коморбидных пациентов и, соответственно, затрат ресурсов здравоохранения, направленных на их лечение и профилактику [2, 3]. Одной из причин фенотипических ассоциаций предполагают участие генетических факторов, которые могут привести к развитию множественных фенотипов [4–6] и остаются на данный момент недостаточно изученными. Основной целью является исследование феномо-геномных отношений в развитии некоторых синтропных (наиболее часто сочетающихся) и дистропных (редко сочетающихся) форм МФЗ.

Методы и алгоритмы: В работе изучены молекулярно-генетические особенности для болезней синтропий, включающих распространенные сочетания бронхиальной астмы с другими аллергическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями, и дистропии бронхиальной астмы и туберкулеза. Для исследования связей между болезнями использованы: 1) биоинформатические методы для идентификации генов синтропных и дистропных форм болезней, включая реконструкцию и анализ ассоциативных генных сетей и приоритизацию регуляторных полиморфных вариантов (SNPs); 2) молекулярно-генетические методы: генотипирование SNPs с помощью ПЦР-ПДРФ анализа, реал-тайм ПЦР, анализа кривых плавления с высоким разрешением, мультиплексное генотипирование с помощью масс-спектрометрии MALDI TOF, а также полногеномное генотипирование на платформе Illumina 610-Quad; 3) оценка функциональной значимости полиморфных вариантов генов в зависимости от генотипа и вида стимулятора, вызывающего иммунный ответ, с использованием краткосрочных культур моноклеарных клеток; (4) общепринятые статистические методы.

Результаты: В результате исследования установлено, что сочетание бронхиальной астмы как с другими аллергическими заболеваниями (поллиноз и атопический дерматит), так и с сердечно-сосудистыми заболеваниями (гипертоническая болезнь) представляет собой отдельные фенотипы, отличающиеся по своим молекулярно-генетическим характеристикам от их «изолированных» форм. Выявлено, что ключевые патофизиологические механизмы, лежащие в основе неблагоприятного сочетания аллергических

заболеваний, связаны с генами иммунной системы и генами, регулирующими функционирование эпидермального барьера. Риск развития сопутствующей гипертонической болезни у пациентов с бронхиальной астмой преимущественно связан с полиморфизмом генов *TLR4*, *CAT*, *ANG/RNASE4*, которые определяют важность воспаления, окислительного стресса и неоваскуляризации, а также генов-мишеней лекарств, в том числе *ADRB1*, *ADRB2*, *NR3C1*, *ANXA1*, использующихся для лечения бронхиальной астмы и гипертонической болезни. Установлены SNPs, ассоциированные с риском развития как бронхиальной астмы, так и туберкулеза (*IFNG* (rs2069705), *TNFB* (rs2239704) и *TNFRSF1B* (rs652625)), а также варианты, которые связаны только с одним из заболеваний. В частности, с бронхиальной астмой ассоциированы варианты генов *PIAS3* (rs3760903), *SOCS5* (rs6737848), с туберкулезом – *PIASY* (rs3760903), *CXCL10* (rs56061981 и rs4386624). Для ассоциированных как с астмой, так и с туберкулезом вариантов генов выявлено, что одни и те же генотипы и аллели «общих» для данных патологий генов-кандидатов являются рисковыми/протективными для развития заболеваний. Однако выявлены некоторые функциональные особенности ассоциированных SNPs. В частности, в условиях стимуляции мононуклеарных клеток крови индуктором микробного происхождения установлено выраженное изменение экспрессии гена *TNF* в зависимости от генотипа индивида для полиморфизма rs2239704. Основные молекулярные функции генов, ассоциированных с развитием бронхиальной астмы и туберкулеза, относятся к цитокиновой активности, связыванию с рецепторами и белками, регуляции активности *TNF* – важной молекулы с точки зрения как риска развития туберкулеза, так и утяжеления симптомов астмы. Это дает основание предположить, что инфекционные и аллергические заболевания представляют собой варианты одного феномена, обусловленного неадекватной работой иммунной системы, основанной на общей генетической составляющей.

Выводы: Таким образом, феномен сочетания болезней представляет самостоятельный интерес для исследований фундаментального характера и становится дополнительным путем выяснения этиологии и патогенеза сложных заболеваний. Исследование медицинских аспектов разного уровня сочетаний клинических фенотипов позволяет оценить пользу/вред взаимоотношений между болезнями, решая задачи трансляционной геномики, в том числе в области диагностики и терапии заболеваний.

Финансирование: Исследование поддержано Министерством науки и высшего образования (№ 122020300041-7).

The diseases connection phenomenon: the role of genetic factors in the development of syntropy and dystropy

Bragina E.Yu.^{1*}, Puzyrev V.P.^{1, 2}

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, RAS, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

* elena.bragina@medgenetics.ru

Key words: the diseases connection phenomenon; syntropy; dystropy; genes; SNPs

Motivation and Aim: More than 50 million people aged 65 years and older, accounting for almost half of the European population, suffer simultaneously from two or more multifactorial diseases (MFDs) [1]. Given the lack of knowledge about the pathogenesis and formation of combinations of MFDs, a steady increase (up to 68 %) in the number of comorbid patients and, accordingly, the cost of health care resources aimed at their treatment and prevention is predicted in the next 20 years [2, 3]. One of the reasons for phenotypic associations is assumed to be the involvement of genetic factors, which can lead to the development of multiple phenotypes [4–6] and remain insufficiently studied at the moment. The main goal is to study phenome-genomic relationships in the development of some syntropy (most often combined diseases) and dystropy (rarely combined diseases).

Methods and Algorithms: In this work we studied molecular genetic features for syntropic diseases, including common coexisting of bronchial asthma with other allergic/cardiovascular diseases, and dystropy of bronchial asthma and tuberculosis. We used next methods for study connections between diseases: (1) bioinformatics methods to identify genes of syntropic and dystropic forms of diseases, including reconstruction and analysis of associative gene networks and prioritization of regulatory polymorphic variants (SNPs); (2) molecular-genetic methods: genotyping of SNPs using PCR-RFLP analysis, real-time PCR, high-resolution melting curve analysis, multiplex genotyping using MALDI TOF mass spectrometry, as well as whole-genome genotyping on the Illumina 610-Quad platform; (3) assessment of the functional significance of SNPs depending on the genotype and type of stimulator causing an immune response in short-term cultures of blood mononuclear cells; (4) statistical methods.

Results: As a result of the study, it was established that the combination of bronchial asthma, both with other allergic diseases (hay fever and atopic dermatitis) and cardiovascular diseases (hypertension), represents unlike phenotypes from their “isolated” forms that differ in their genetic characteristics. It has been revealed that the key pathophysiological mechanisms underlying the unfavorable combination of allergic diseases are associated with genes of the immune system and genes regulating the functioning of the epidermal barrier. The risk of developing concomitant arterial hypertension in patients with bronchial asthma is mainly associated with polymorphisms of the *TLR4*, *CAT*, *ANG/RNASE4* genes, which determine the importance of inflammation, oxidative stress and neovascularization, as well as, *ADRB1*, *ADRB2*, *NR3C1*, *ANXA1* genes, that are targets of drugs that are used of bronchial asthma and arterial hypertension treatment. In this study were identified SNPs that influence at the risk of both bronchial asthma and tuberculosis (*IFNG* (rs2069705), *TNFB* (rs2239704) and *TNFRSF1B* (rs652625)), as well as SNPs that are associated only with one of the diseases, in particular, with bronchial asthma associated gene variants *PIAS3* (rs3760903), *SOCS5* (rs6737848); with tuberculosis – *PIASY* (rs3760903), *CXCL10* (rs56061981 and rs4386624). For the associated SNPs with both bronchial asthma and tuberculosis it was revealed that the same genotypes and alleles of candidate genes “common” for these pathologies are risk/protective for the diseases. However, some functional features of the associated SNPs have been identified. In particular, under conditions of stimulation of mononuclear blood cells with an stimulant of microbial origin, a pronounced change in the expression of the *TNF* gene was established depending on the genotype of the individual for the rs2239704. The main molecular functions of genes associated with the development of bronchial asthma and tuberculosis relate to cytokine activity, binding to receptors and proteins, regulation of the activity of

TNF – an important molecule both in terms of the risk of developing tuberculosis and worsening asthma symptoms. This suggests that infectious and allergic diseases are variants of a single phenomenon caused by inadequate functioning of the immune system based on a common genetic component.

Conclusion: Thus, the diseases connection phenomenon is of independent interest for fundamental research and becomes an additional way to elucidate the etiology and pathogenesis of complex diseases. The study of medical aspects of different levels of combinations of clinical phenotypes makes it possible to assess the benefits/harms of relationships between diseases, solving the problems of translational genomics, including in the field of diagnosis and therapy of diseases.

Funding: The study is supported by the State Task of the Ministry of Science and Higher Education (No. 122020300041-7).

Список литературы/References

1. Rijken M. et al. Managing multimorbidity: Profiles of integrated care approaches targeting people with multiple chronic conditions in Europe. *Health Policy*. 2018;122(1):44-52. doi 10.1016/j.healthpol.2017.10.002
2. Babu M., Snyder M. Multi-Omics Profiling for Health. *Mol Cell Proteomics*. 2023;22(6):100561. doi 10.1016/j.mcpro.2023.100561
3. Kingston A. et al. Projections of multi-morbidity in the older population in England to 2035: estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSim) model. *Age Ageing*. 2018;47(3):374-380. doi 10.1093/ageing/afx201
4. Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека. *Генетика*. 2015;51(4):491-502
5. Sánchez-Valle J. et al. Interpreting molecular similarity between patients as a determinant of disease comorbidity relationships. *Nat Commun*. 2020;11(1):2854. doi 10.1038/s41467-020-16540-x
6. Dong G. et al. A global overview of genetically interpretable multimorbidities among common diseases in the UK Biobank. *Genome Med*. 2021;13(1):110. doi 10.1186/s13073-021-00927-6