Исследование генов предрасположенности к бронхиальной астме

Отчет научного сотрудника лаборатории молекулярной генетики человека к.б.н. Федоровой Ю.Ю.

Задачи исследования:

* Провести анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена b2-адренорецептора *ADRB2 (Arg16Gly, Gln27Glu)* у больных бронхиальной астмой и здоровых индивидов
* Провести анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного варианта гена дизинтегрина и металлопротеазы *ADAM33 (12433A>G)* у больных бронхиальной астмой и здоровых индивидов
* Провести анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена дизинтегрина и металлопротеазы *ADAM33 (6716G>C, 7667A>G, 11434C>A, 12433A>G)* у больных аллергическим ринитом и здоровых индивидов
* Провести анализ уровня экспрессии генов *IL13, IL18* в лейкоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой и здоровых индивидов.

Материал исследования:

Этническая принадлежность	Больные БА (N)	Больные АР (N)	Контрольная группа (N)
Русские	192	201	123
Татары	139	96	91
Башкиры	82	42	51
В целом	618	512	366

Число детей, больных БА – 373,
Число пациентов старше 18 лет – 245

	Больные БА (N)
аллергическая	404
неаллергическая	113
смешанная	87
легкая	177
средне-тяжелая	430
тяжелая	150

Выборка пациентов в зависимости от формы и степени тяжести БА

- Бронхиальная астма является одним из наиболее распространенных хронических заболеваний
- Во всем мире БА страдают более 300 млн человек
- Существует значительное число факторов риска БА
- Целью лечения БА является достижение и поддержание контроля над клиническими проявлениями заболевания

Лекарственные средства для лечения БА

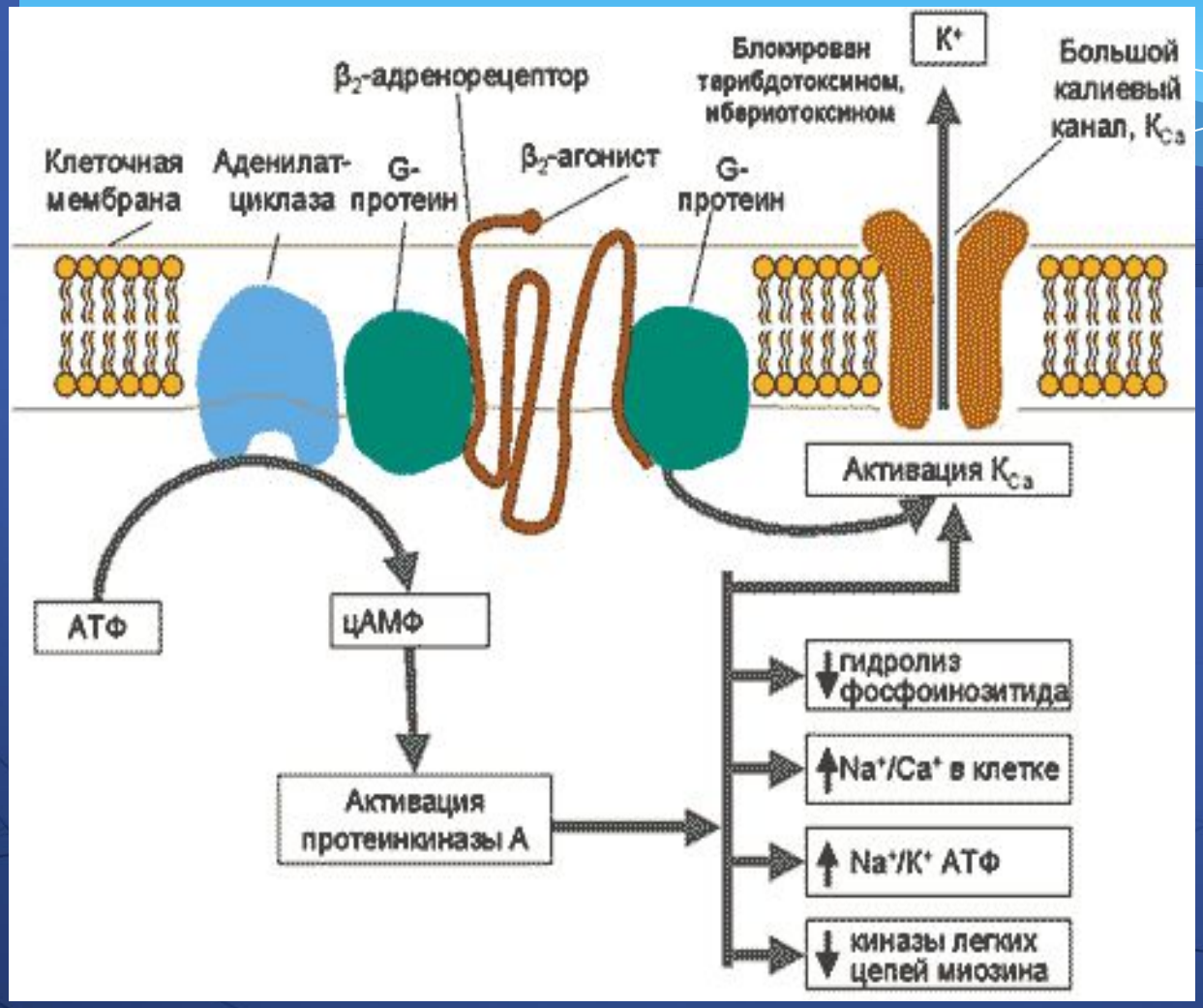
Препараты для базисной (поддерживающей терапии)

- b2-агонисты длительного действия
- Антилейкотриеновые препараты
- Системные глюкокортикостероиды
- Ингаляционные глюкокортикостероиды

Средства неотложной помощи

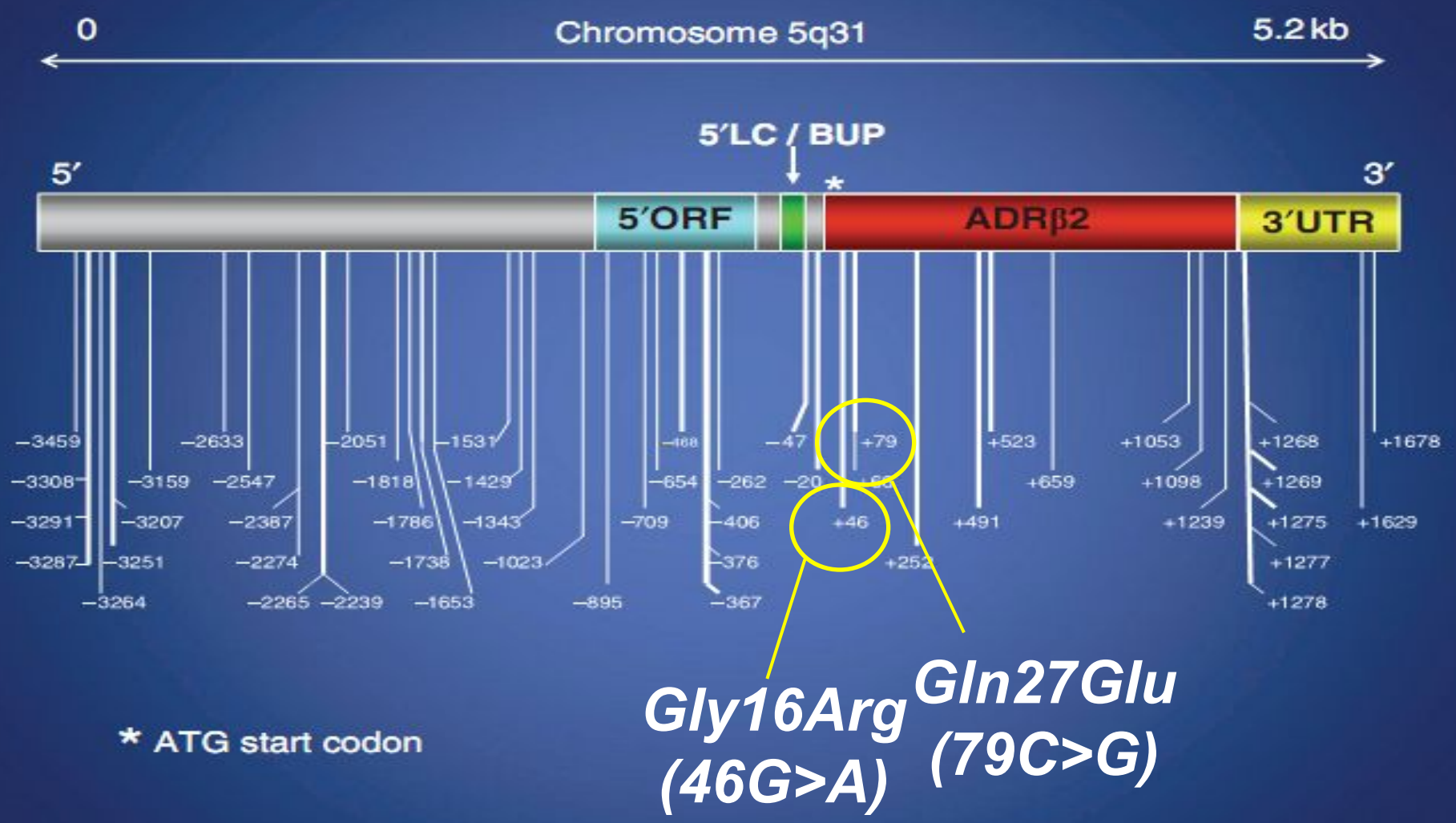
- b2-агонисты быстрого действия
- Антихолинергические препараты
- Теофиллин

Механизм действия b2-агонистов

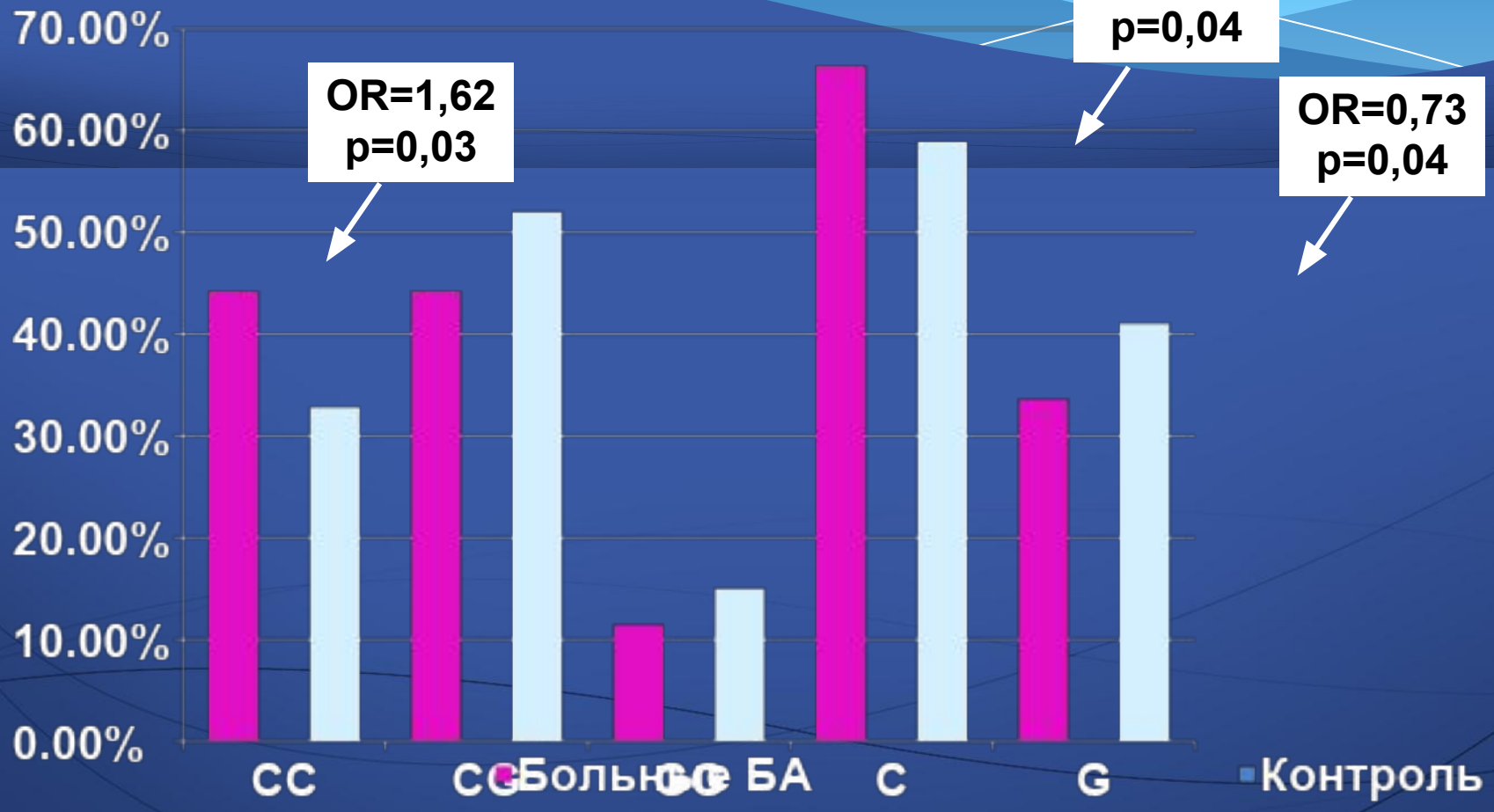


- **Индивидуальная вариабельность ответа на b2-агонисты**
- **Развитие толерантности к бронхо-дилатирующему эффекту**

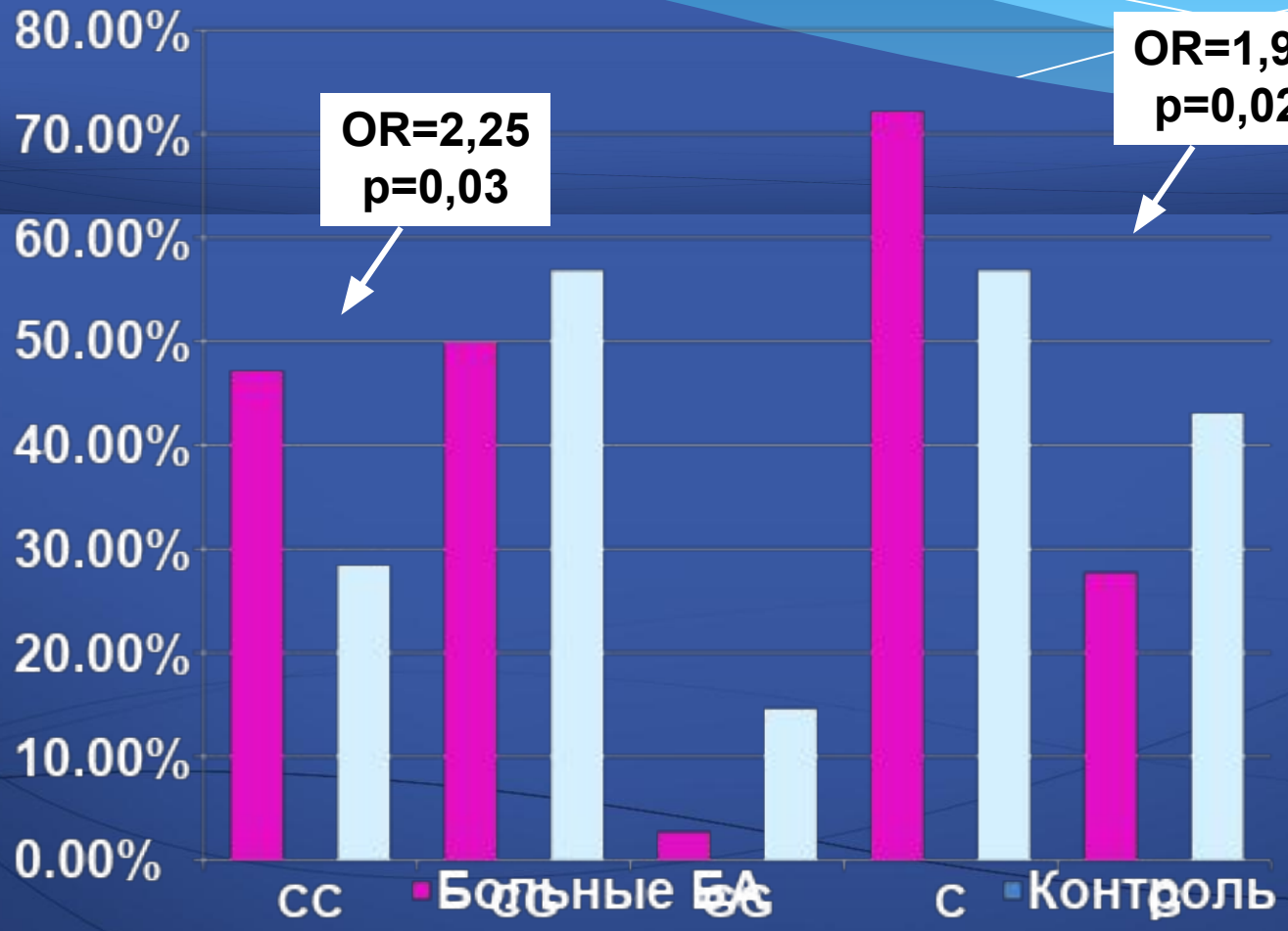
Ген бета-2 адренорецептора (ADRB2)



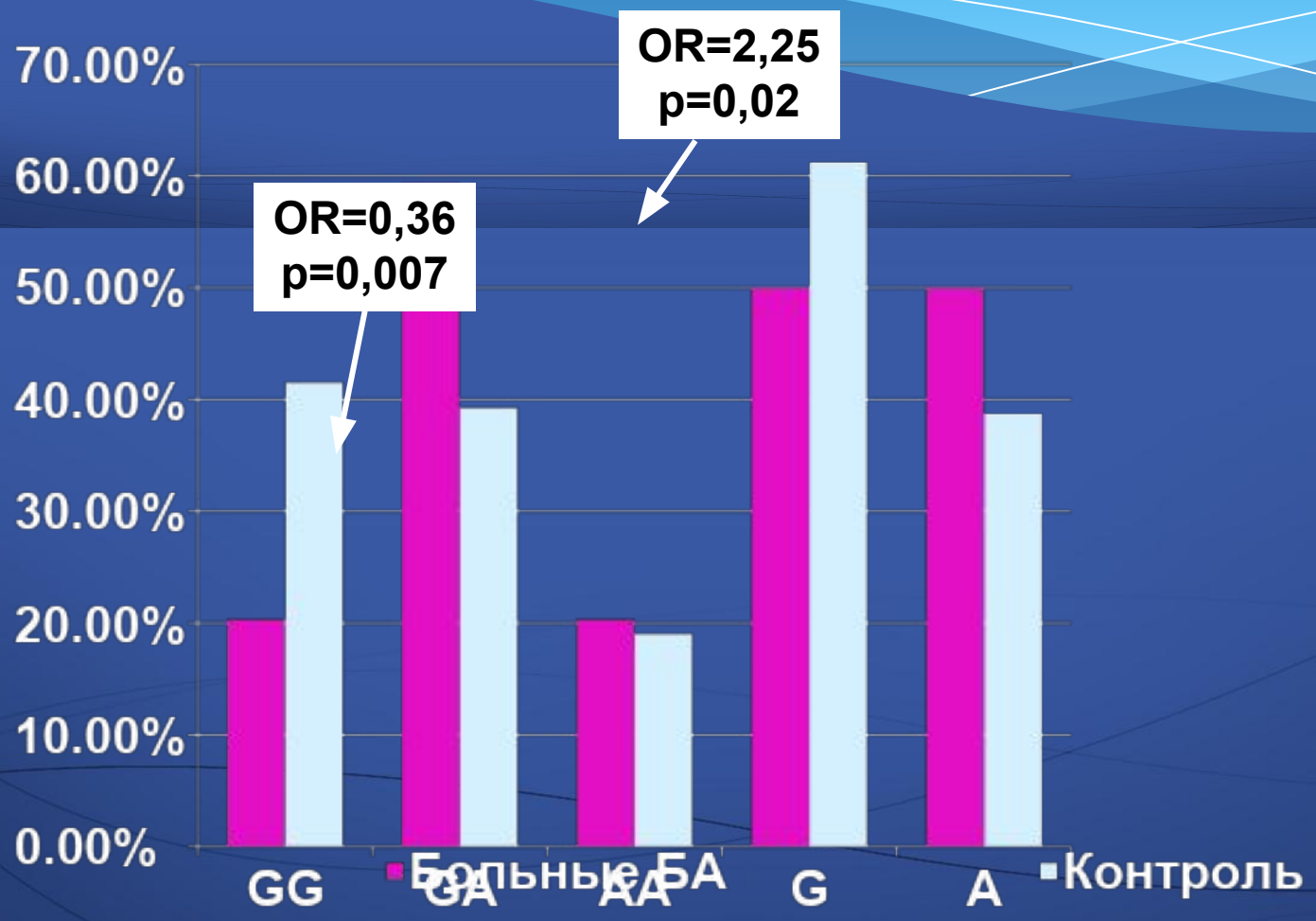
Ассоциация полиморфного варианта гена *ADRB2 (Gln27Glu (79C>G))* с риском развития неаллергической формы БА



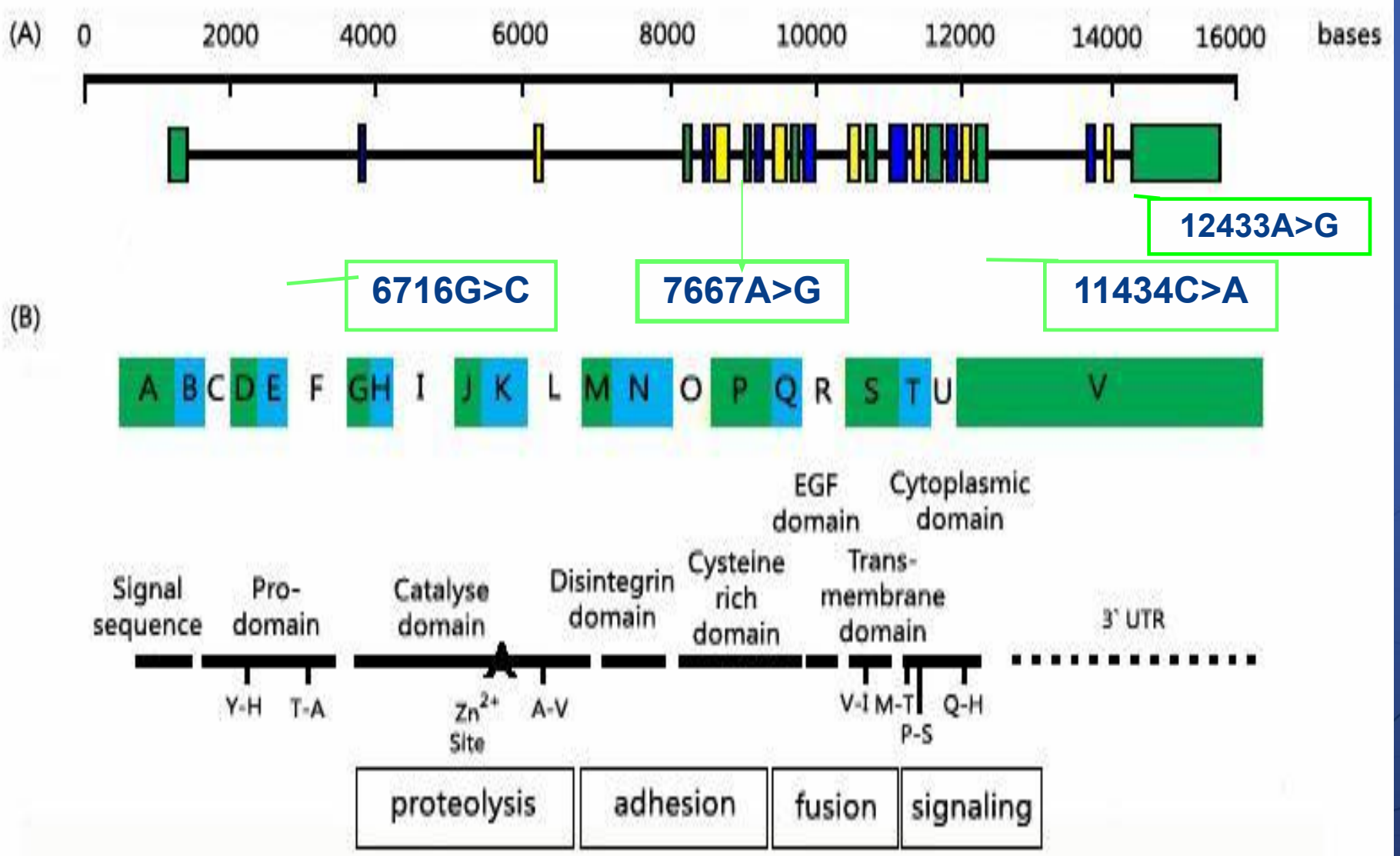
Ассоциация полиморфного варианта гена *ADRB2 (Gln27Glu (79C>G))* со сниженным показателем ОФВ1 (60-80% от нормы) у русских, больных БА



Ассоциация полиморфного варианта гена *ADRB2 (Gly16Arg (46G>A))* с риском развития средне-тяжелой формы БА у татар

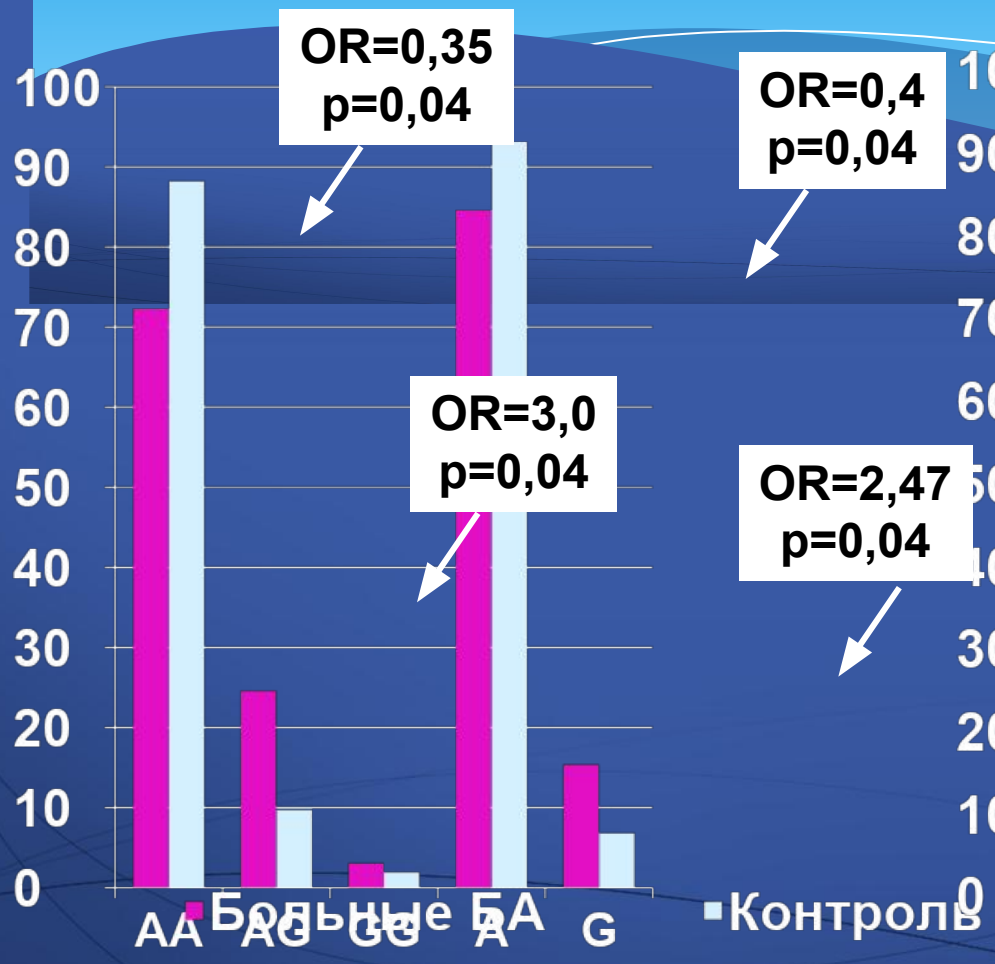


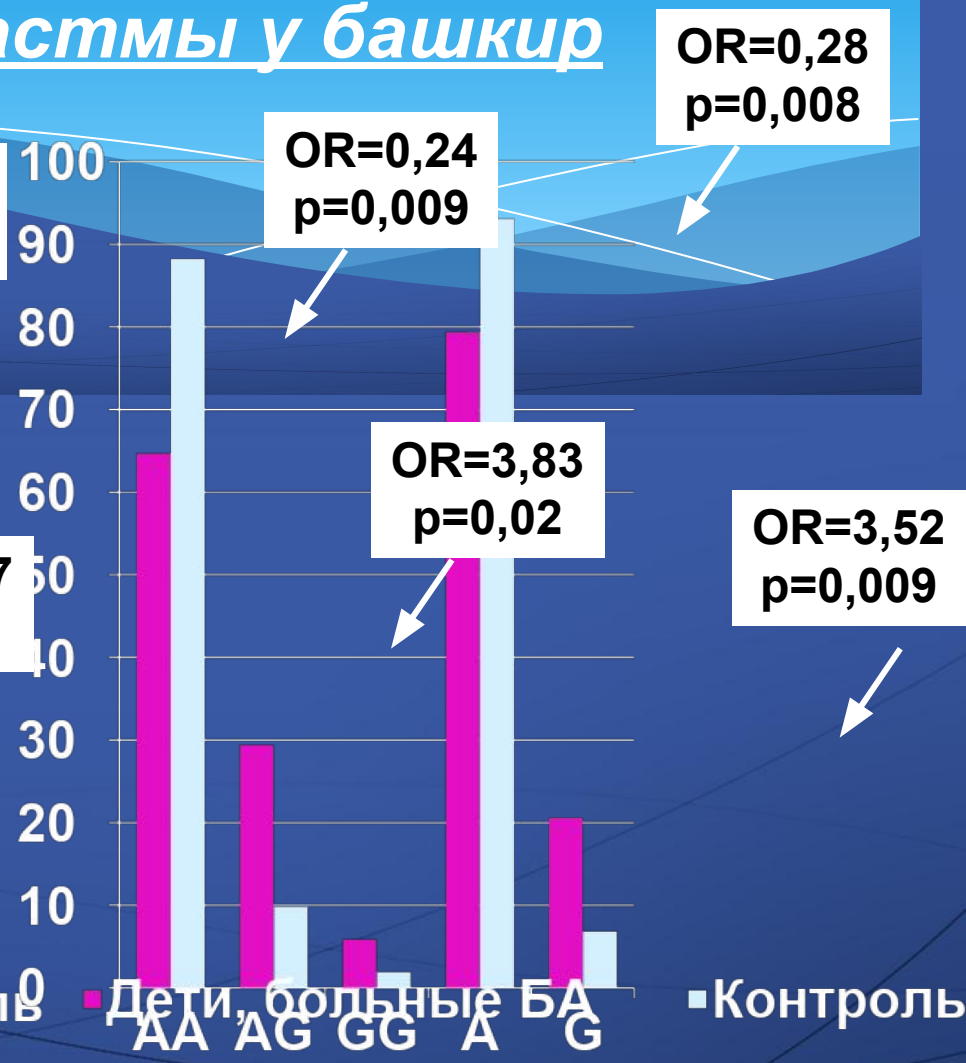
Ген ADAM33
(дизинтегрина и металлопротеазы 33)



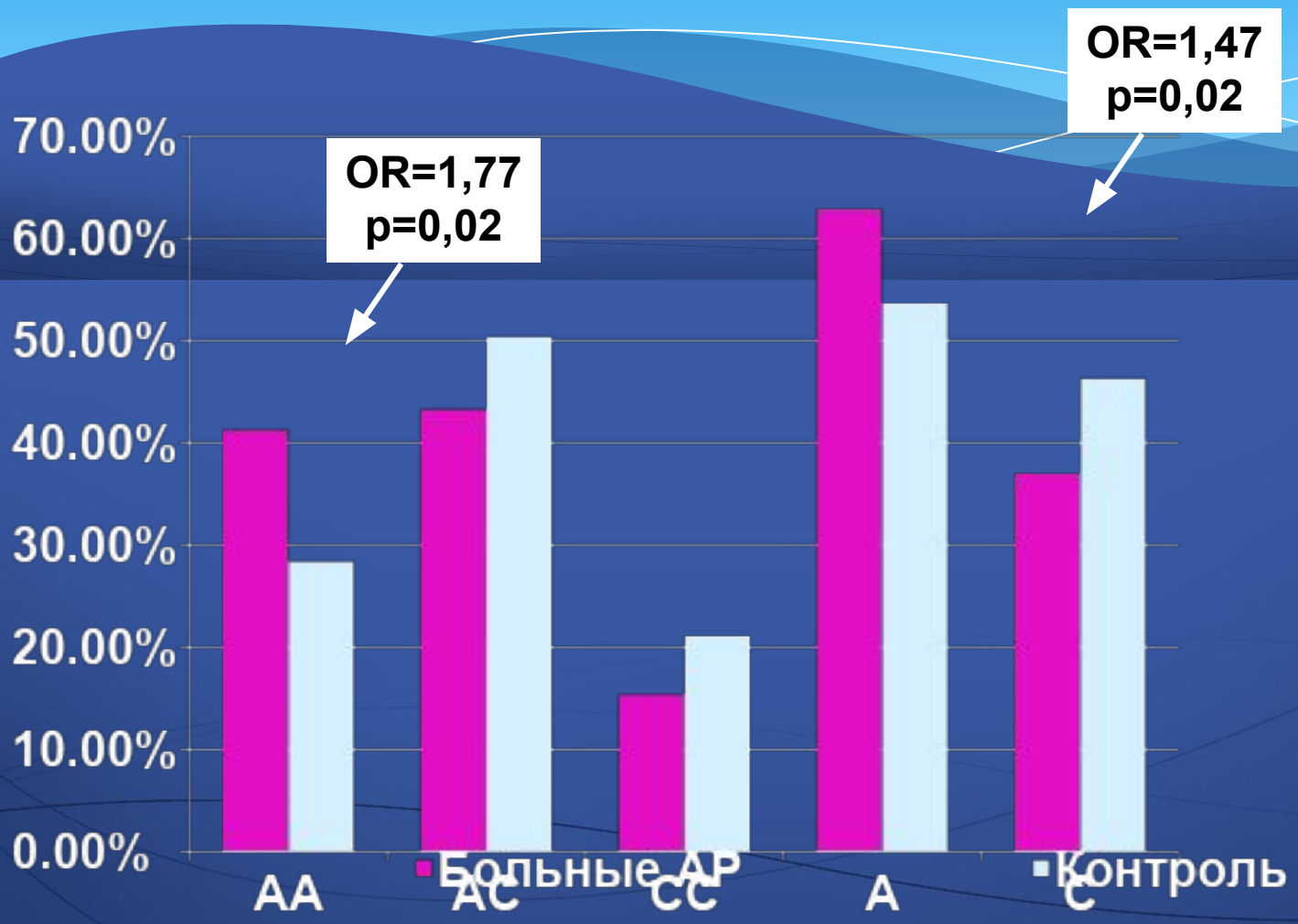
локализация: 20p13

Ассоциация полиморфного варианта гена ADAM33 (12433A>G) с риском развития бронхиальной астмы у башкир

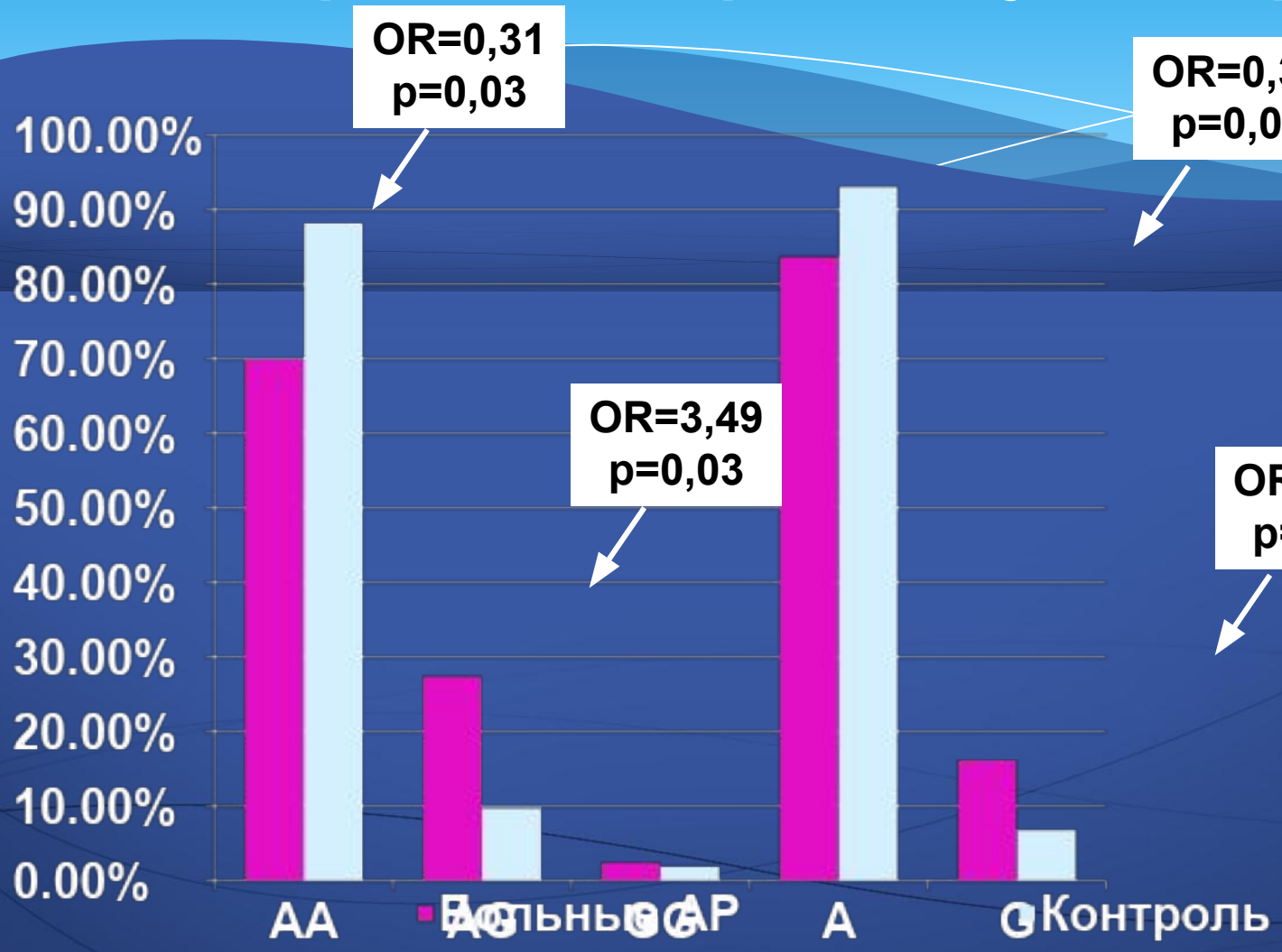




Ассоциация полиморфного варианта гена ADAM33 (11434C>A) с риском развития аллергического ринита у русских

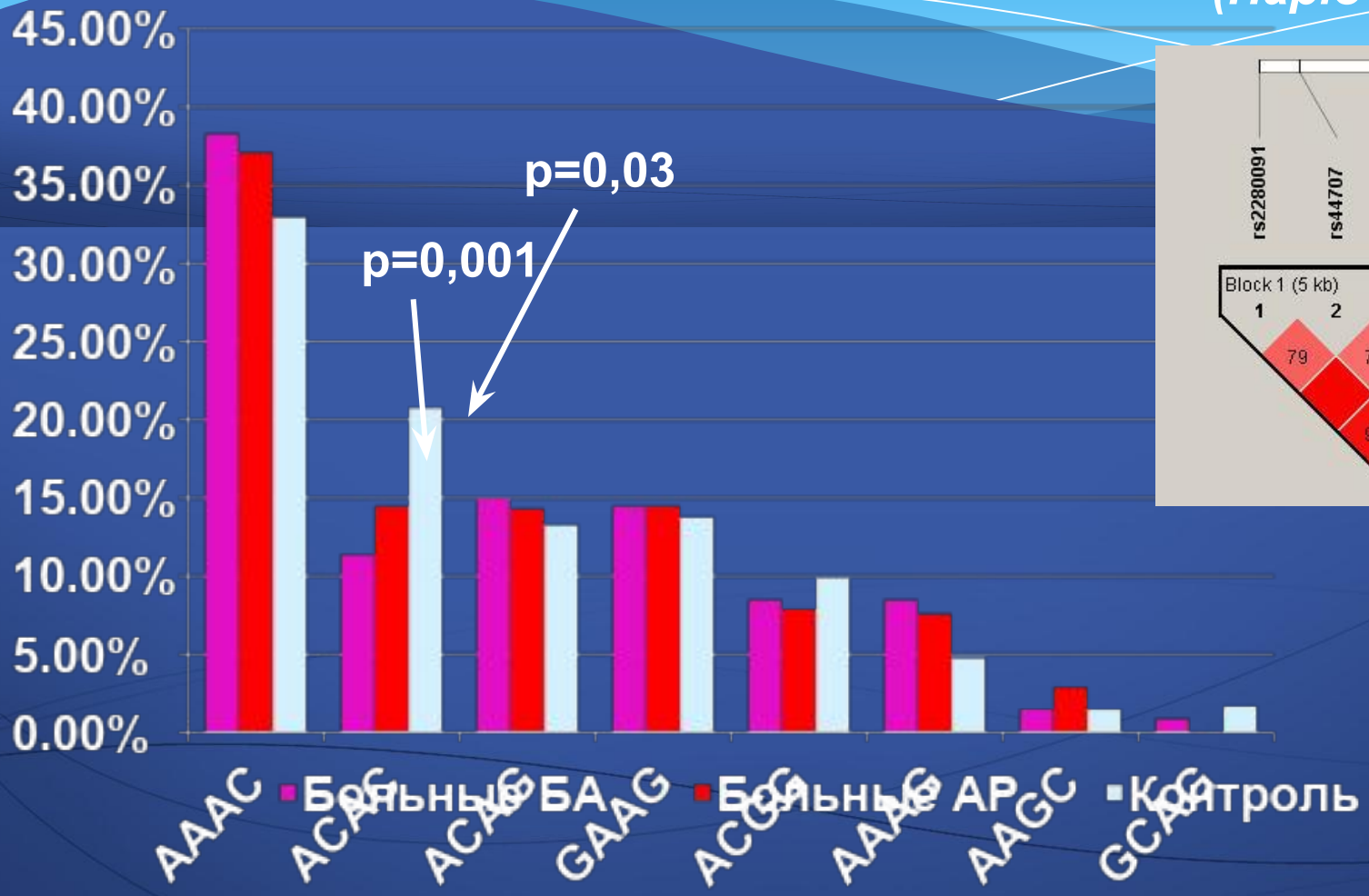


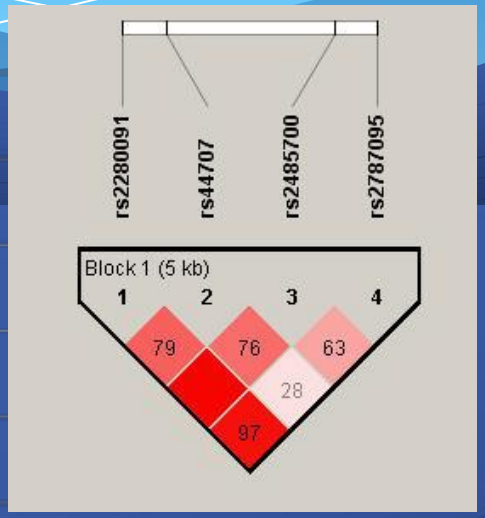
Ассоциация полиморфного варианта гена ADAM33 (12433A>G) с риском развития аллергического ринита у башкир



Распределение частот гаплотипов полиморфных вариантов 6716G>C, 7667A>G, 11434C>A, 12433A>G гена ADAM33 у больных бронхиальной астмой, аллергическим ринитом и здоровых индивидов русской этнической принадлежности

(Haploview 4.1)

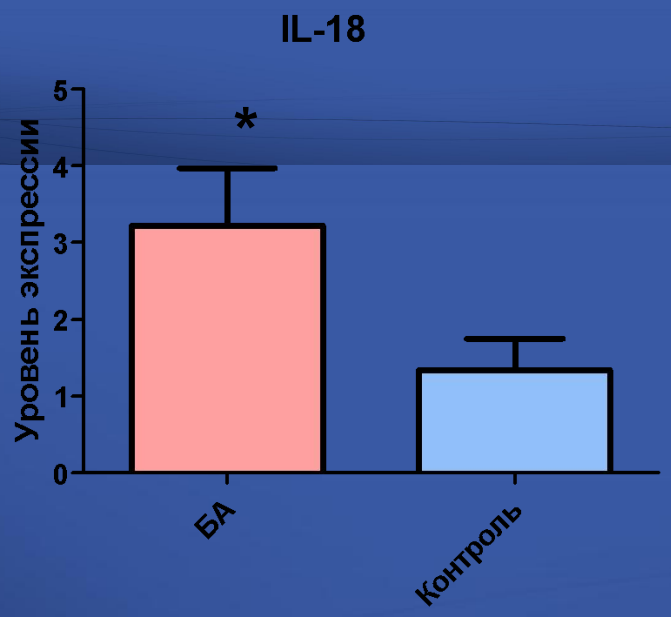


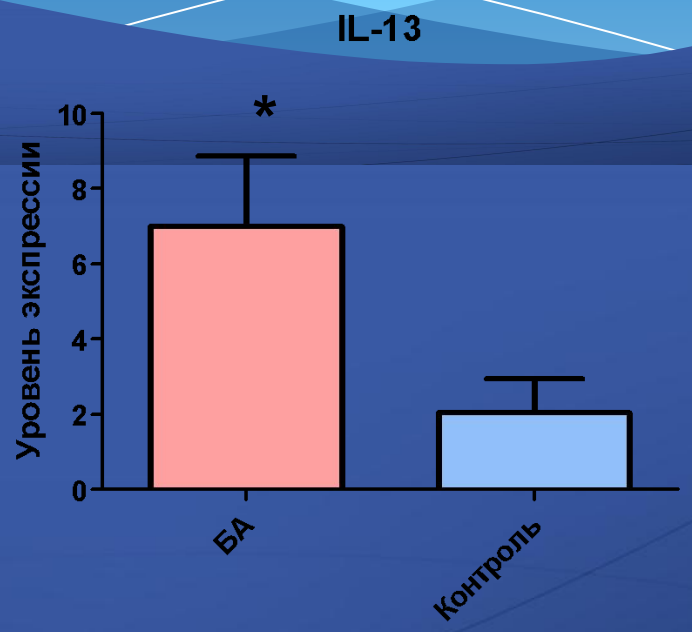


Анализ экспрессии генов *IL13* и *IL18* в лейкоцитах периферической крови у больных БА и индивидов контрольной группы

- 9 больных бронхиальной астмой:
  (2 - легкая форма БА, 5 - средне-тяжелая форма БА,
  2 –тяжелая форма БА)
- 7 здоровых индивидов без признаков атопии

Уровень экспрессии генов *IL18, IL13* в лейкоцитах периферической крови у больных БА и индивидов контрольной группы





Заключение

* Установлена ассоциация полиморфного варианта гена *ADRB2 (Gln27Glu (79C>G))* с риском развития неаллергической формы БА и со сниженным показателем ОФВ1 (60-80% от нормы) у русских, больных БА. Выявлена ассоциация полиморфного варианта гена *ADRB2 (Gly16Arg (46G>A))* с риском развития средне-тяжелой формы БА у татар.
* Маркерами повышенного риска развития БА и АР у индивидов башкирской этнической принадлежности являются генотип *ADAM33*12433A/G* и аллель *ADAM33*12433G.* У индивидов русской этнической принадлежности определены маркеры повышенного риска развития АР – генотип *ADAM33*11434A/A* и аллель *ADAM33*11434A*. Гаплотип ACAC является маркером пониженного риска развития БА и АР у русских.

* Обнаружено повышение уровня экспрессии генов *IL13*, *IL18* в лейкоцитах периферической крови больных бронхиальной астмой.

Список публикаций

* Khusnutdinova E.K., Karunas A.S., Fedorova U.U., Gilyazova I.R. Association of candidate genes polymorphism with asthma in Bashkortostan Republic of Russia // Molecular Polymorphism of Man: Structural and Functional Individual Multiformity of Biomacromolecules. Ed. by Sergei D. Varfolomyev and Gennady E. Zaikov. – Nova Science: 2011. – P. 101-129 (ISBN 978-1-60741-843-6).
* Карунас А.С., Юнусбаев Б.Б., Федорова Ю.Ю., Гималова Г.Ф., Рамазанова Н.Н., Гурьева Л.Л., Мухтарова Л.А., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Полногеномный анализ ассоциации бронхиальной астмы в Волго-Уральском регионе России // Молекулярная биология. – 2011. – Т.45., №6. – С. 1-12.
* Федорова Ю.Ю., Карунас А.С., Гималова Г.Ф., Рамазанова Н.Н., Гурьева Л.Л., Мухтарова Л.А., Мурзина Р.Р., Гатиятуллин Р.Ф., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциации полиморфных вариантов гена дизинтегрина и металлопротеазы 33 (*ADAM33*) с развитием бронхиальной астмы в Республике Башкортостан // Медицинская генетика. – 2011. – Т.10. - №8.

* Fedorova Y., Karunas A., Nurgalieva A., Gimalova G., Murzina R., Levasheva S., Gatiyatullin R., Etkina E., Khusnutdinova E.. Quantitative analysis of cytokine expression in peripheral blood lymphocytes and nasal mucosa of the patients with allergic diseases // 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. – Istanbul, 2011. P.54.
* Gimalova G., Karunas A., Fedorova Y., Gumennaya E., Imangulova M., Biktasheva A., Levashova S., Etkina E., Khusnutdinova E. Analysis of filaggrin loss-of-function mutations in atopic dermatitis patients and populations of the Volga-Ural region of Russia // 30th Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. – Istanbul, 2011. P.57.
* Fedorova Y., Karunas A., Gimalova G., Guryeva L., Ramazanova N., Levashova S., Muhtarova L., Murzina R., Etkina E., Zagidullin Sh., Khusnutdinova E.. Association of ADAM33 gene polymorphisms with asthma in Volga-Ural region of Russia // European Respiratory Journal. – 2011. – Vol.38., Suppl.5. – P. 55-56s.
* Gimalova G.F., Karunas A.S., Fedorova Y.Y., Gumennaya E.R., Levashova S.V., Biktasheva A.R., Etkina E.I., Khusnutdinova E.K.. Association analysis of cytokine gene polymorphisms and atopic dermatitis in Volga-Ural region of Russia // European Journal of Human Genetics. – 2011. – Vol.19., Suppl.2. – P.273.
* Karunas A.S., Yunusbayev B.B., Fedorova Y.Y., Ramazanova N.N., Zagidullin S.Z., E Etkina. I., Khusnutdinova E.K.. The association between 17q12-21 sNPs and asthma in the Volga-Ural region of Russia // European Journal of Human Genetics. – 2011. – Vol.19., Suppl.2 – P. 271-272.
* Khusnutdinova E.K., Karunas A.S., B.B.Yunusbayev, Fedorova Y.Y., Shaluhina A.R., Ramazanova N.N., Zagidullin S.Z., Etkina E.I. Genome-wide association study of asthma in the Volga-Ural region of Russia //Human Genome Meeting. 2011, Dubai. P.52.

* Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Хузина А.Х., Гималова Г.Ф., Рамазанова Н.Н., Гурьева Л. Л., Левашева С.В., Бикташева А.Р., Мухтарова Л.А., Гуменная Э.Р., Мурзина Р.Р., Гатиятуллин Р.Ф., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Исследование генетической предрасположенности к аллергическим заболеваниям в Республике Башкортостан // Медико-биологические аспекты мультифакториальной патологии. Материалы II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Курск: КГМУ, 2011. – С.59-60.
* Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Гуменная Э.Р., Имангулова М.М., Бикташева А.Р., Левашева С.В., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Анализ мутаций в гене филаггрина у пациентов с атопическим дерматитом и в этнических группах Республики Башкортостан // Наука и общество. Физиология и медицина XXI века: тезисы секционных и стендовых докладов Санкт-Петербургского научного форума. – СПб.: 2011. – С. 107-108.
* Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Имангулова М.М., Гуменная Э.Р., Бикташева А.Р., Левашева С.В., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциации мутаций в гене филаггрина с атопическим дерматитом в Республике Башкортостан //Материалы II Всероссийской школы-конференции по физико-химической биологии и биотехнологии «Биомика – наука XXI века». – Уфа: 2011. –Т.1, №2. – С. 29-30.
* Федорова Ю.Ю. Карунас А.С., Нургалиева А.Х., Гималова Г.Ф., Рамазанова Н.Н., Левашева С.В., Бикташева А.Р., Мухтарова Л.А., Мурзина Р.Р., Гатиятуллин Р.Ф., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Анализ ассоциации полиморфных вариантов гена дизинтегрина и металлопротеазы 33 (ADAM33) с развитием аллергических заболеваний в Республике Башкортостан // Материалы II Всероссийской школы-конференции по физико-химической биологии и биотехнологии «Биомика – наука XXI века». – Уфа:2011. – Т.1, №2. – С. 131-133.

* Хуснутдинова Э.К., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Юнусбаев Б.Б. Полиморфные варианты генов белков и ферментов при бронхиальной астме //Материалы VI Московского международного конгресса «Биотехнология: состояние и перспективы развития». Часть 2. – Москва, 21-25 мая 2011.
* Карунас А.С., Юнусбаев Б.Б., Федорова Ю.Ю., Гималова Г.Ф., Рамазанова Н.Н., Гурьева Л.Л., Левашова С.В., Бикташева А.Р., Мухтарова Л.А., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Идентификация генов предрасположенности к развитию бронхиальной астмы в Волго-Уральском регионе России: результаты полногеномного анализа ассоциации // Материалы XXI Национального конгресса по болезням органов дыхания. Уфа. 2011.

* Подано в печать:
* Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Гималова Г.Ф., Рамазанова Н.Н., Гурьева Л.Л., Левашева С.В., Бикташева А.Р., Мухтарова Л.А., Мурзина Р.Р., Гатиятуллин Р.Ф., Загидуллин Ш.З., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Исследование роли полиморфных вариантов генов цитокинов и генов детоксикации ксенобиотиков в развитии бронхиальной астмы в Республике Башкортостан //Медицинский вестник Башкортостана, подано в печать.
* Мурзина Р.Р., Гатиятуллин Р.Ф., Хуснутдинова Э.К., Карунас А.С., Биккинина Г.М., Федорова Ю.Ю., Нуриахметова А.Н., Файзуллина Р.Г. Проблемы профилактики аллергических заболеваний у детей с бронхиальной астмой в Республике Башкортостан по данным аллергологического отделения РДКБ // Медицинский вестник Башкортостана, подано в печать.

* РФФИ № 11-04-97063-р_поволжье «Молекулярно-генетическое исследование аллергического ринита» 2011-2013
* Государственный контракт на выполнение научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ по программе «У.М.Н.И.К.» №У10-02 от 23.04.2010г. «Разработка способа прогнозирования риска развития бронхиальной астмы»

Благодарю за внимание!