

Галимова Э.С.^{1,2}, Кокс С.², Кинго К.³, Хуснутдинова Э.К.¹

МЕЛАНКОРТИНОВЫЙ РЕЦЕПТОР ПЕРВОГО ТИПА MC1R КАК ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР РАЗВИТИЯ ПСОРИАЗА

¹ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского научного центра Российской академии наук, 450054, г. Уфа, Россия;

²Кафедра патофизиологии Института биомедицины и трансляционной медицины Тартуского университета, 50411, г. Тарту, Эстония;

³Кафедра дерматологии Тартуского университета, 50411, г. Тарту, Эстония

Кортикотропин-рилизинг гормон (CRH Corticotropin-releasing hormone) – проопиомеланокортиновая система (ПОМС – proopiomelanocortin) (CRH-ПОМС) в коже координирует пигментацию и иммунный ответ. Впервые был проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов гена рецептора меланокортина 1-го типа MC1R с риском развития псориаза у татар Волго-Уральского региона. Идентифицированы маркеры повышенного и пониженного риска развития псориаза для гена MC1R.

Ключевые слова: псориаз; ген MC1R; однонуклеотидный полиморфизм.

Для цитирования: Галимова Э.С., Кокс С., Кинго К., Хуснутдинова Э.К. Меланокортиновый рецептор первого типа MC1R как генетический фактор развития псориаза. *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2016; 19(3): 173-177. DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-3-173-177

Galimova E.S.^{1,2}, Sulev Kõks², Külli Kingo³, Khusnutdinova E.K.¹

MELANOCORTIN 1 RECEPTOR MC1R AS A GENETIC FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF PSORIASIS

¹Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Scientific Center of Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054, Russian Federation;

²Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, 50411, Tartu, Estonia;

³Department of dermatology, University of Tartu, 50411, Tartu, Estonia

The CRH-POMC system in the skin coordinates pigmentation and the immune response. We performed the association study of single-nucleotide polymorphism SNPs of MC1R gene in a cohort of psoriasis patients of Tatar ethnic group from the Volga-Ural region of Russia. The results suggest that polymorphisms of the MC1R gene may contribute to the protection or development of psoriasis in Tatar population.

Key words: psoriasis, MC1R gene, single-nucleotide polymorphism

For citation: Galimova E.S., Sulev Kõks, Külli Kingo, Khusnutdinova E.K. Melanocortin 1 receptor MC1R as a genetic factor in the development of psoriasis. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases (Rossiyskii Zhurnal Kozhnykh i Venericheskikh Bolezney).* 2016; 19(3): 173-177. (in Russian). DOI: 10.18821/1560-9588-2016-19-3-173-177

Acknowledgments. The authors thank all the patients with psoriasis and control individuals who participated in this study.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. This research was funded by the Russian Foundation for Basic Research grant 14-04-97026-r_Volga region a, and 13-04-01489, the Estonian Science Foundation grants 7549 and 7479, the Estonian Ministry of Science and Education grant SF0180043507, the European Union through the European Regional Development Fund, institutional research funding IUT20-46 of the Estonian Ministry of Education and Research.

Received 20 Jan 2016

Accepted 17 May 2016

Кортикотропин-рилизинг гормон (CRH Corticotropin-releasing hormone) – проопиомеланокортиновая система (ПОМС – proopiomelanocortin) (CRH-ПОМС) в коже координирует пигментацию и иммунный ответ [1, 2].

Проопиомеланокортиновая система организма, ПОМС-система, включает в себя природные меланокортины:

Для корреспонденции:

Галимова Эльвира Сафуановна, кандидат биол. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека ФГБУН «Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра» РАН, 450054, г. Уфа, Россия. E-mail: elya-4@yandex.ru.

For correspondence:

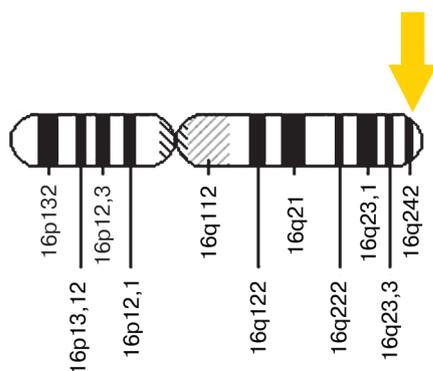
Galimova Elvira S., BD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Human Molecular Genetics Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Scientific Center of Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054, Russian Federation. E-mail: elya-4@yandex.ru.

Information about authors:

Galimova Elvira S., Scopus Author ID: 24331659400.

адrenокортикотропный гормон (ACTH) и меланоцит-стимулирующие гормоны (α -, β -, γ -MSH), пять рецепторов меланокортинов (MC1R, MC2R, MC3R, MC4R и MC5R) и эндогенные антагонисты меланокортиновых рецепторов – агутти-протеины (AGRP agouti-related protein, ASIP agouti signaling protein) [3]. Меланокортиновые рецепторы и их эндогенные агонисты и антагонисты образуют центральную и периферическую сигнальные системы. Данные системы контролируют целый ряд важнейших физиологических процессов в организме – воспаление и иммунную реакцию, память и внимание, поддержание энергетического гомеостаза, пигментацию, стероидогенез, половое и пищевое поведение, экзокринную секрецию, болевую чувствительность, терморегуляцию, деятельность сердечно-сосудистой системы и регенерацию в нервно-мышечной системе.

MC1R является классическим рецептором α -меланоцитстимулирующего гормона (α -MSH) [4, 5] и относится к группе меланокортиновых рецепторов, которая включает еще четыре рецептора с гомологией до 40–60%. Рецепторы MC1R, MC3R, MC4R и MC5R способны связывать адrenокортикотропный гормон ACTH и α -MSH.

Рис. 1. Локализация гена *MC1R* – 16q24.2.

Другие меланоцитстимулирующие гормоны (β - и γ -МСН) также способны связываться с *MC1R*, *MC3R*, *MC4R* и *MC5R* [4, 5] и инициировать биологические эффекты, однако их сродство к этим рецепторам существенно ниже. *MC2R* является специфическим рецептором для АСТН. Меланокортиновые рецепторы, полипептидная цепь которых пронизывает мембрану 7 раз, принадлежат к огромному семейству рецепторов GPCR (G-protein coupled receptors), взаимодействующих с G-белками.

Образование меланокортинов в коже возрастает при инфекциях, травмах и воздействии ультрафиолета (УФ). *MC1R* обнаружен во многих клетках иммунной системы, включая макрофаги, моноциты, нейтрофилы, фибробласты, кератиноциты и др. [4, 5]. Т. Luger и соавт. [6] установили, что моноциты экспрессируют только *MC1R* из пяти существующих рецепторов меланокортинов. Провоспалительные цитокины, эндотоксины и митогены повышают уровень экспрессии *MC1R* в моноцитах. Эти данные иллюстрируют роль *MC1R* в реализации противовоспалительных и иммуномодулирующих эффектов меланокортинов.

Установлено [7], что экспрессия белков CRH-ПОМС системы нарушена при ряде кожных заболеваний, таких как неопластический пигментный невус, меланома, базально-клеточный и плоскоклеточный рак, воспалительные келоиды и рубцовая алопеция. Показано нарушение экспрессии генов меланокортиновой системы в биоптатах кожи больных витилиго в сравнении с образцами здоровой кожи [8].

При псориазе, одном из наиболее распространенных хронических воспалительных дерматозов, характеризующемся гиперпролиферацией эпидермиса с нарушением кератинизации [9], «спусковым» механизмом для начала заболевания или его обострения может служить эмоциональный стресс и локальная травма, что свидетельствует о важности CRH-ПОМС-системы в его атогенезе [10–15]. Разрешение псориазных бляшек с образованием временной гипер- или гипопигментации на их месте также подразумевает вовлеченность CRH-ПОМС системы в патогенез псориаза.

У. Loite и соавт. [16] проанализировали экспрессию генов CRH-ПОМС-системы – *POMC*, *MC1R-MC5R*, *ASIP*, *CRH*, *CRHR1*, *CRHR2*, *MCH1* (melanin-concentrating hormone receptor), *PMCH*, а также ферментов меланогенеза *TYR* (tyrosinase), *T(Y)RPI* (tyrosinase-related protein 1) и *DCT* (Dopachrome Tautomerase) в тканях больных псориазом и контрольной группы (здоровых доноров).

Экспрессия мРНК *POMC*, *CR1H*, *MCH1* и *MC2R-MC4R* в пораженной коже при псориазе в сравнении с образцами кожи здоровых доноров была статистически значимо повышена, а экспрессия *TYR*, *T(Y)RPI* и *ASIP* – снижена [16]. Эти данные подтверждают роль CRH-ПОМС системы в развитии псориаза.

Ген *MC1R* расположен на хромосоме 16q24.3 и кодирует трансмембранный рецептор из 317 аминокислот (рис. 1), который экспрессируется в нескольких типах клеток, в том числе эпидермальных и фолликулярных меланоцитах и кератиноцитах [17, 18]. Ген *MC1R* человека является высокополиморфным в европейских популяциях, и определенные аллельные

Таблица 1

Демографическая и клиническая характеристика больных псориазом (n = 104)

| Характеристика | Количество образцов | |
|---------------------------------|---------------------|-------|
| | абс. | % |
| Распределение по полу: | | |
| мужчины | 70 | 67,3 |
| женщины | 34 | 32,69 |
| Возраст начала заболевания: | | |
| до 40 лет (псориаз типа I) | 83 | 79,8 |
| старше 40 лет (псориаз типа II) | 21 | 20,2 |
| Псориаз в семейном анамнезе | 38 | 36,53 |
| Степень тяжести заболевания: | | |
| легкая степень псориаза | 85 | 81,73 |
| тяжелая степень псориаза | 19 | 18,27 |

варианты отвечают за рыжий цвет волос (red hair color – RHC) и повышают риск развития меланомы и немеланомного рака кожи [19, 20].

Для практического здравоохранения и медико-генетического консультирования в настоящее время многофакторные заболевания приобретают все большее значение, поскольку их доля среди общего числа случаев наследственной патологии достигает 90% и ими страдают около 10% населения. К таким заболеваниям относят атеросклероз, ишемическую болезнь, гипертонию, сахарный диабет, многие формы рака, псориаз и др.

Предрасположенность к многофакторным (наследственно обусловленным) заболеваниям возникает в результате сложного взаимодействия многих генов в сочетании с факторами среды. Основным направлением их изучения до настоящего времени был поиск маркеров генетической предрасположенности, проводимый на основе анализа ассоциации полиморфных вариантов генов-кандидатов с соответствующими заболеваниями, с обязательным учетом этнической принадлежности больных и контрольных групп, так как по распределению частот генотипов и аллелей многих генов в популяциях наблюдаются статистически значимые различия. Идентифицированные генетические маркеры предрасположенности и устойчивости к наследственно обусловленному заболеванию используют для расчета индивидуального риска развития заболевания, а также для определения индивидуальных мер для его предупреждения у лиц с высоким риском.

Целью настоящего исследования является анализ ассоциаций полиморфных локусов гена *MC1R* с риском развития псориаза у татар Волго-Уральского региона.

Материал и методы

В работе использованы образцы ДНК 104 больных псориазом, состоящих на учете и находящихся на стационарном лечении в Республиканском кожно-венерологическом диспансере (Уфа). Выборку больных составили неродственные между собой пациенты в возрасте от 8 до 81 года (табл. 1).

Клиническое обследование больных для постановки диагноза проводили на основе специально разработанной формализованной карты истории болезни, куда включали данные о возрасте, поле, национальности больного, анамнезе заболевания, особенностях течения, наследственности, провоцирующих факторах, ранее проводимом лечении, перенесенных и сопутствующих заболеваниях. Клиническое обследование проведено врачами отделений, которое включало в себя сбор жалоб и анамнеза, физикальные, лабораторные и инструментальные методы диагностики. В диагностике псориазического артрита использовали критерии CASPAR (Классификация критериев псориазического артрита – Classification criteria for Psoriatic ARthritis) [21], рентгенографическое исследование суставов и позвоночника, а также анализ крови для определения ревматоидного фактора в крови пациента и исключения ревматоидного артрита.

Контрольная группа была сформирована из 175 здоровых неродственных людей, соответствующих выборке больных по возра-

Таблица 2

Данные полиморфных локусов гена *MC1R* (хромосома 16), используемых в исследовании

| Полиморфный вариант, SNP | Хромосомная позиция | Функциональное значение |
|--------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| rs2228479 | 88513441 | missense p.Val92Leu c.274G>A |
| rs885479 | 88513655 | missense p.Arg163Gln c.488G>A |
| rs35784916 | 88513678 | missense p.Ala171Ser c.511C>A |
| rs3212358 | 88512240 | 5'-UTR variant c.-928A>G |
| rs3212351 | 88511589 | deletion c.-580-196 -580 195delAT |
| rs3212369 | 88514261 | 3'-UTR variant c.140A>G |
| rs12102534 | 88513982 | missense p.Thr272Met c.815C>T |

сту, полу и этнической принадлежности. Забор крови производили на станциях переливания крови у здоровых доноров, отрицающих наличие псориаза и других аутоиммунных заболеваний у себя и родственников.

ДНК выделяли из лимфоцитов периферической крови методом фенольно-хлороформной экстракции [22]. Было прогенотипировано 7 SNPs генов, кодирующих рецептор меланокортина типа 1 *MC1R* у 104 больных псориазом и 175 здоровых доноров (табл. 2). Генотипирование 7 SNPs гена *MC1R* было осуществлено с использованием SNPlex платформы согласно протоколу (SNPlex Genotyping System 48-plex Protocol, "Applied Biosystems"). SNPlex технология основана на методе лигирования синтетических олигонуклеотидных зондов (OLA). Электрофоретический анализ меченых одонитивных фрагментов ДНК провели на автоматическом секвенаторе ABI 3730xl DNA Analyzer ("Applied Biosystems").

Соответствие наблюдаемого распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению по закону Харди-Вайнберга оценивали с помощью точного критерия Фишера [23] в программе FINNETI. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ PLINK [24], FINNETI и MS Excel 2013 (Microsoft).

При сравнении частот аллелей и генотипов в группах больных и здоровых лиц применяли критерий χ^2 , точный критерий Фишера и критерий χ^2 с поправкой Йетса для таблиц сопряженности 2×2 . Силу ассоциаций генотипических характеристик с риском развития псориаза оценивали по значениям показателя отношения шансов (odds ratio, OR). Для коррекции множественных сравнений применяли поправку Бонферрони, а также пермутационный тест при гаплотипическом анализе (1000 пермутаций было выполнено). Конструирование гаплотипических блоков, анализ гаплотипов и оценку неравновесия по сцеплению между двумя и более полиморфными маркерами проводили с помощью программы Haploview v.4.1 [25], которая вычисляет такие параметры, как коэффициент Левонтина (D') и корреляционный коэффициент (r^2). Гаплотипический анализ был выполнен только для гаплотипов с частотой не менее 1%.

Результаты

Проведен анализ ассоциаций 7 полиморфных вариантов гена *MC1R* с риском развития псориаза у 104 татар Волго-Уральского региона. Идентифицированы маркеры повышенного и пониженного риска развития псориаза для гена *MC1R*. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена *MC1R* у больных псориазом и здоровых доноров представлено в табл. 3. Полиморфный маркер rs885479 был исключен из анализа по причине отклонения эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесному распределению Харди-Вайнберга.

Анализ ассоциаций 6 SNPs гена рецептора меланокортина типа I *MC1R* выявил статистически значимые различия для 3 SNPs между группой больных псориазом и здоровыми донорами татарской этнической принадлежности – rs3212358, rs2228479 и rs3212369 (см. табл. 3). Анализ распределения частот аллелей показал, что в группе больных псориазом частота аллеля А полиморфного локуса rs3212358 гена *MC1R* выше контрольной частоты (68,93 и 58,04% соответственно). Таким образом, было установлено, что аллель А является маркером повышенного риска развития псориаза у татар в общей выборке (OR 1,6, 95% CI 1,11–2,3; $p < 0,010$). В группе больных

Таблица 3

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов гена *MC1R* у больных псориазом ($n = 104$) и здоровых доноров ($n = 175$)

| Аллель и генотип полиморфных локусов гена <i>MC1R</i> | Частота у больных псориазом (P) | | Частота у здоровых доноров (P) | | χ^2 | p-value | OR (95% CI) |
|---|---------------------------------|-----|--------------------------------|-----|----------|--------------|-------------------------|
| | абс. | % | абс. | % | | | |
| rs2228479: | | | | | | | |
| GG | 99 | 103 | 92,48 | 160 | | | 1 |
| GA | 1 | 1 | 6,35 | 11 | 4,64 | 0,03 | 0,14 (0,02–1,11) |
| AA | 0 | 0 | 1,15 | 2 | 1,28 | 0,25 | 0,31 (0,01–6,52) |
| G | 99,51 | 207 | 95,66 | 331 | | | 1 |
| A | 0,48 | 1 | 4,33 | 15 | 6,88 | 0,008 | 0,10 (0,01–0,81) |
| rs35784916: | | | | | | | |
| CC | 3,84 | 4 | 2,88 | 3 | | | 1 |
| CA | 24,03 | 25 | 25 | 26 | 0,16 | 0,68 | 0,72 (0,14–3,55) |
| AA | 72,11 | 75 | 75,11 | 75 | 0,14 | 0,71 | 0,75 (0,16–3,46) |
| C | 15,86 | 33 | 15,38 | 32 | | | 1 |
| A | 84,13 | 175 | 84,61 | 176 | 0,02 | 0,89 | 0,96 (0,58–1,63) |
| rs3212358: | | | | | | | |
| GG | 6,79 | 7 | 17,24 | 30 | | | 1 |
| GA | 48,54 | 50 | 49,42 | 86 | 1,37 | 0,24 | 0,73 (0,43–1,23) |
| AA | 44,66 | 46 | 33,33 | 58 | 7,45 | 0,006 | 3,4 (1,37–8,43) |
| G | 31,06 | 64 | 41,95 | 146 | | | 1 |
| A | 68,93 | 142 | 58,04 | 202 | 6,52 | 0,010 | 1,6 (1,11–2,3) |
| rs3212351: | | | | | | | |
| AT | 27,88 | 29 | 29,14 | 51 | | | 1 |
| AT del | 51,92 | 54 | 54,28 | 95 | 0,53 | 0,46 | 0,78 (0,48–1,5) |
| del del | 20,19 | 21 | 16,57 | 29 | 0,43 | 0,51 | 1,27 (0,69–2,62) |
| AT | 53,84 | 112 | 56,28 | 197 | | | 1 |
| del | 46,15 | 96 | 43,71 | 153 | 0,31 | 0,57 | 1,10 (0,78–1,55) |
| rs3212369: | | | | | | | |
| GG | 8,65 | 9 | 8 | 14 | | | 1 |
| GA | 50,96 | 53 | 32,57 | 57 | 0,63 | 0,42 | 1,44 (0,57–3,62) |
| AA | 40,38 | 42 | 59,42 | 104 | 1,01 | 0,31 | 0,62 (0,25–1,56) |
| G | 34,13 | 71 | 24,28 | 86 | | | 1 |
| A | 65,86 | 137 | 75,71 | 265 | 6,28 | 0,01 | 0,62 (0,42–0,9) |
| rs12102534: | | | | | | | |
| CC | 48,07 | 50 | 41,34 | 43 | | | 1 |
| CT | 41,34 | 43 | 46,15 | 48 | 0,78 | 0,37 | 0,77 (0,43–1,37) |
| TT | 10,57 | 11 | 12,5 | 13 | 0,48 | 0,48 | 0,72 (0,29–1,79) |
| C | 68,75 | 143 | 64,42 | 134 | | | 1 |
| T | 31,25 | 65 | 35,57 | 74 | 0,88 | 0,34 | 0,82 (0,54–1,23) |

Примечание. P – частота генотипа или аллеля; c^2 (p-value) – оценка статистической значимости различий по распределению частот генотипов между двумя группами; OR – отношение шансов, 95% CI – доверительный интервал. Здесь и в табл. 4: жирным шрифтом выделены статистически значимые различия.

псориазом отмечено статистически значимое увеличение частоты гомозиготного генотипа AA SNP rs3212358, на долю которого приходилось 44,66% по сравнению с выборкой здоровых доноров, где частота данного генотипа достигала лишь 33,33% ($p < 0,006$). Было идентифицировано, что носительство аллеля G полиморфного локуса rs2228479 гена *MC1R* (OR 0,10; 95% CI 0,01–0,81; $p = 0,008$) и гетерозиготного GA генотипа снижает риск развития псориаза у больных в общей выборке (OR 0,14; 95% CI 0,02–1,11; $p = 0,03$) (см. табл. 3). Также выявлено, что аллель А полиморфного варианта rs3212369 *MC1R* гена ассоциирует с пониженным риском развития псориаза у больных (OR 0,62; 95% CI 0,42–0,9; $p = 0,01$) (см. табл. 3). Таким образом, было показано, что полиморфные варианты rs2228479 и rs3212369 маркируют пониженный риск развития псориаза у татар в общей выборке. Все вышеуказанные

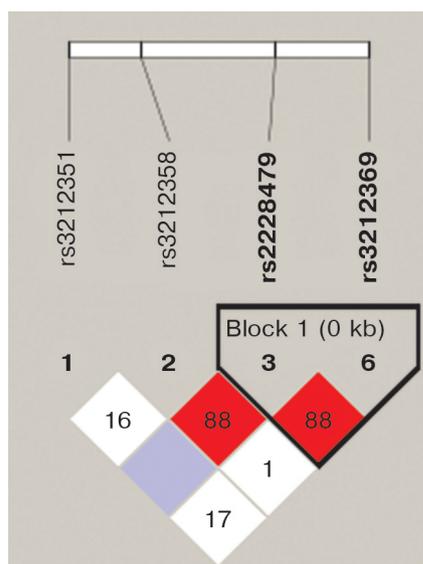


Рис. 2. Структура неравновесия по сцеплению в гене *MC1R* на хромосоме 16q24.2. в популяции татар. В ячейках указано значение коэффициента сцепления D' – цветовая гамма отображает силу сцепления между SNPs.

ассоциации остаются статистически значимыми и после введения поправки на множественные сравнения Бонферрони.

Анализ структуры неравновесия по сцеплению в группах больных псориазом и здоровых доноров в популяции татар выявил один блок сцепления на 16-й хромосоме протяженностью менее 1 kb, который включает два SNPs – rs2228479 и rs3212369. На рис. 2 показана структура неравновесия по сцеплению между исследованными локусами гена *MC1R* в популяции татар. При реконструкции возможных гаплотипов на хромосоме 16 в исследованной популяции выявлено три гаплотипа. Гаплотип AG был исключен из анализа, поскольку его частота в группе больных псориазом была менее 1%. В целом гаплотипический анализ показал повышенную частоту гаплотипа GG у больных псориазом в сравнении со здоровыми донорами (34,1 против 20,1% соответственно). Гаплотип GA, напротив, маркирует пониженный риск развития заболевания у больных псориазом ($p = 0,010$). Значимость ассоциаций сохраняется и после коррекции на множественные сравнения.

Обсуждение

Впервые был проведен анализ ассоциаций 7 полиморфных вариантов гена рецептора меланокортин типа I *MC1R* с риском развития псориаза у татар Волго-Уральского региона. Идентифицированы маркеры повышенного и пониженного риска развития псориаза для гена *MC1R* – rs3212358, rs2228479 и rs3212369. Было установлено, что аллель A полиморфного локуса rs3212358 гена *MC1R* маркирует повышенный риск развития псориаза у татар в общей выборке ($p = 0,010$), тогда как аллель G ($p = 0,008$) rs2228479, аллель A rs3212369 ($p = 0,01$) гена *MC1R* и гетерозиготный GA генотип полиморфного варианта rs2228479 – пониженный риск развития псориаза у больных ($p = 0,03$). Какие-либо данные, опубликованные по результатам ассоциаций генов *CRH-POMC*-системы с псориазом, отсутствуют. Идентификация эффектов SNPs гена *MC1R* при псориазе в разных популяциях и функциональный анализ необходимы в дальнейшем для подтверждения роли гена *MC1R* в патогенезе псориаза.

SNPs rs3212358 и rs3212369 гена *MC1R* представляют собой мутации, затрагивающие 5'-нетранслируемую (5'-untranslated region 5'-UTR) и 3'-нетранслируемую (3'-untranslated region 3'-UTR) области. Поскольку нетранслируемые области играют важнейшую роль в регуляции экспрессии генов, различные изменения этих областей вносят вклад в развитие таких заболеваний, как рак молочной железы, синдром

Таблица 4

Распределение частот гаплотипов полиморфных локусов гена *MC1R* у больных псориазом ($n = 104$) и здоровых доноров ($n = 175$)

| Гаплотип | Частота у больных псориазом (P) | | Частота у здоровых доноров (P) | | χ^2 Statistic | p-value |
|--|---------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------|---------------|
| | абс. | % | абс. | % | | |
| Блок 1 <i>MC1R</i> rs2228479, rs3212369: | | | | | | |
| GA | 67 | 65,4 | 132 | 75,5 | 6,54 | 0,010 |
| GG | 37 | 34,1 | 35 | 20,1 | 13,45 | 0,0002 |

ломкой X-хромосомы, биполярное аффективное расстройство, болезнь Альцгеймера, наследственная тромбоцитопения и др. [26]. При проведении полногеномного исследования (genome wide association study – GWAS) с использованием 1 620 742 SNPs для анализа генетических факторов, влияющих на характерную пигментацию в южноазиатской популяции, не была выявлена ассоциация полиморфного варианта rs3212369 гена *MC1R* [27]. Полиморфный локус rs2228479 гена *MC1R* обуславливает возникновение миссенс-мутации. Некоторые миссенс-мутации оказывают сильное влияние на гидрофобность белка, его водородные, электростатические и сульфидные связи. При этом функциональный спектр таких белков может сильно меняться от практически нейтрального эффекта генетического полиморфизма до полного нарушения функции соответствующего белка. При исследовании европейской популяции в США SNP rs2228479 гена *MC1R* показал тенденцию к увлечению риска развития меланомы кожи [28]. G. Wu и соавт. обнаружили ассоциацию SNP rs2228479 гена *MC1R* с ремиссией при лечении депрессии дезипрамином [29].

В настоящее время ген *MC1R* остается наиболее хорошо охарактеризованным генетическим детерминантом кожи и пигментации волос, а также подтвержденным геном предрасположенности к раку кожи – злокачественная меланома, базально-клеточный и плоскоклеточный рак [19, 30–33]. На сегодняшний день идентифицировано более 100 аллелей гена *MC1R* с несинонимичными заменами. Тем не менее влияние этих полиморфных вариантов на физиологические функции *MC1R* были только частично определены. Внутриклеточные петли GPCR, в том числе *MC1R*, которые необходимы для белковых взаимодействий с GTP-связывающими белками, как предполагают, могут быть ключевыми функциональными регионами *MC1R*. Мутации, обнаруженные во второй внутриклеточной петле, влияют на фенотип пигментации [34]. Полиморфные варианты в гене *MC1R* могут привести к снижению функции рецептора либо на уровне α -MSH-связывания или на уровне cAMP-зависимого сигнального пути, приводя к количественному сдвигам синтеза меланина из эумеланина в потенциально мутагенный феомеланин [34].

Выявление структуры неравновесия по сцеплению вносит значительный вклад в изучение генома человека. Последние исследования показали, что человеческий геном организован в дискретные блоки низкого гаплотипического разнообразия, в пределах которых маркеры находятся в состоянии сильного неравновесия по сцеплению. Степень гаплотипического разнообразия и протяженность блоков варьируют в разных популяциях, отражая демографическую историю населения, давление естественного отбора, мутации и рекомбинации. Тем не менее существуют сведения о согласованности в пространственном размещении некоторых гаплотипических блоков в различных популяциях, указывая на возможность существования общего механизма образования данных блоков. Реконструкция гаплотипов установила GG-гаплотип ($p=0,0002$) в качестве рискового генетического фактора, тогда как гаплотип GA играет протективную роль в патогенезе псориаза ($p = 0,010$). Гаплотипический анализ подтвердил вовлеченность полиморфных локусов гена *MC1R* в развитие предрасположенности или устойчивости к псориазу.

Таким образом, в результате проведенного анализа полиморфных вариантов гена *MC1R* с использованием SNPlex платформы у 104 больных псориазом и 175 здоровых доноров

татарской этнической принадлежности установлены маркеры пониженного/повышенного риска развития псориаза (табл. 4). Исследования с применением современных методов генетического анализа продолжают расширять объем знаний в области понимания этиологии многофакторных заболеваний, позволяют разрабатывать алгоритмы ДНК-диагностики с целью их профилактики, а также определять новые мишени для лекарственных препаратов, используемых при их лечении.

Благодарность. Авторы выражают благодарность всем пациентам и здоровым донорам, кто принял участие в этом исследовании.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке грантов Российского фонда фундаментальных исследований (№ 13-04-01489 А и № 14-04-97026), Эстонского научного фонда (№ 7549 и № 7479), Министерства образования и науки Эстонии (№ SF0180043s07 и IUT20-46) и гранта Евросоюза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

9. Галимова Э.С., Ахметова В.Л., Хуснутдинова Э.К. Молекулярно-генетические основы предрасположенности к псориазу. *Генетика*. 2008; 44(5): 513–22.

Остальные источники литературы см. в References

REFERENCES

- Slominski A., Wortsman J., Pisarchik A., Zbytek B., Linton E.A., Mazurkiewicz J.E., et al. Cutaneous expression of corticotropin-releasing hormone (CRH), urocortin, and CRH receptors. *FASEB J.* 2001; 15(10): 1678–93.
- Slominski A., Wortsman J., Luger T., Paus R., Solomon S. Corticotropin releasing hormone and proopiomelanocortin involvement in the cutaneous response to stress. *Physiol. Rev.* 2000; 80(3): 979–1020.
- Gantz I., Fong T.M. The melanocortin system. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2003; 284(3): E468–74.
- Wikberg J.E.S. Melanocortin receptors: new opportunities in drug discovery. *Exp. Opin. Ther. Patents.* 2001; 11(1): 61–76. <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/13543776.11.1.61>
- Wikberg J.E.S., Muceniece R., Mandrika I., Prusis P., Lindblom J., Post C., Skottner A. New aspects on the melanocortins and their receptors. *Pharmacol. Res.* 2000; 42 (5): 393–420.
- Luger T.A., Scholzen T., Brzoska T., Becher E., Slominski A., Paus R. Cutaneous immunomodulation and coordination of skin stress responses by alpha-melanocyte-stimulating hormone. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1998; 840: 381–94.
- Roberts D.W., Newton R.A., Beaumont K.A., Helen Leonard J., Sturm R.A. Quantitative analysis of MC1R gene expression in human skin cell cultures. *Pigment Cell Res.* 2006; 19(1): 76–89.
- Kingo K., Aunin E., Karelson M., Philips M.A., Rätsep R., Silm H., et al. Gene expression analysis of melanocortin system in vitiligo. *J. Dermatol. Sci.* 2007; 48(2): 113–22.
- Galimova E.S., Akhmetova V.L., Khusnutdinova E.K. Molecular genetic basis of susceptibility to psoriasis. *Genetics, Russian journal (Genetika)*. 2008; 44(5): 513–22. (in Russian)
- Gaston L., Lassonde M., Bernier-Buzzanga J., Hodgins S., Crombez J.C. Psoriasis and stress: a prospective study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1987; 17(1): 82–6.
- Griffiths C.E., Richards H.L. Psychological influences in psoriasis. *Clin. Exp. Dermatol.* 2001; 26(4): 338–42.
- Naldi L., Peli L., Parazzini F., Carrel C.F. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a casecontrol study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2001; 44(3): 433–8.
- Naldi L., Chatenoud L., Linder D., Belloni F.A., Peserico A., Virgili A.R., et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J. Invest. Dermatol.* 2005; 125(1): 61–7.
- Dika E., Maibach H.I. Exogenous factors and psoriasis. *Exog. Dermatol.* 2004; 3(5): 214–22.
- Malhotra S.K., Mehta V. Role of stressful life events in induction or exacerbation of psoriasis and chronic urticaria. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2008; 74(6): 594–9.
- Loite U., Kingo K., Reimann E., Reemann P., Vasar E., Silm H., et al. Gene Expression Analysis of the Corticotrophin-releasing Hormone-proopiomelanocortin System in Psoriasis Skin Biopsies. *Acta dermato-venereologica*. 2013; 93(4): 400–5.
- Chhajlani V., Wikberg J.E.S. Molecular cloning and expression of the human melanocyte stimulating hormone receptor cDNA. *FEBS Lett.* 1992; 309(3): 417–20.
- Mountjoy K.G., Robbins L.S., Mortrud M.T., Cone R.D. The cloning of a family of genes that encode the melanocortin receptors. *Science*. 1992; 257(5074): 1248–51.
- Stratigos A. J., Dimisianos G., Nikolaou V., Poulou M., Sypsa V., Stefanaki I. Melanocortin receptor-1 gene polymorphisms and the risk of cutaneous melanoma in a low-risk Southern European population. *J. Invest. Dermatol.* 2006; 126(8): 1842–9.
- Suzuki I., Cone R., Im S., Nordlund J., Abdel-Malek Z.A. Binding of melanotropic hormones to the melanocortin receptor MC1R on human melanocytes stimulates proliferation and melanogenesis. *Endocrinology*. 1996; 137(5): 1627–33.
- Taylor W., Gladman D., Helliwell P., Marchesoni A., Mease P., Mielants H.; CASPAR Study Group. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(8): 2665–73.
- Mathew C.G. The isolation of high molecular weight eukaryotic DNA. *Methods Mol. Biol.* 1985; 2: 31–4. doi: 10.1385/0-89603-064-4:31. <http://link.springer.com/protocol/10.1385%2F0-89603-064-4%3A31>
- Guo S.W., Thompson E.A. Performing the exact test of Hardy-Weinberg proportions for multiple alleles. *Biometrics*. 1992; 48(2): 361–72. http://www.jstor.org/stable/2532296?seq=1#page_scan_tab_contents
- Purcell S., Neale B., Todd-Brown K., Thomas L., Ferreira M.A., Bender D., et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am. J. Hum. Genet.* 2007; 81(3): 559–75.
- Barrett J.C., Fry B., Maller J., Daly M.J. Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics*. 2005; 21(2): 263–5.
- Chatterjee S., Pal J.K. Role of 5'- and 3'-untranslated regions of mRNAs in human diseases. *Biol. Cell.* 2009; 101(5): 251–62. doi: 10.1042/BC20080104.
- Stokowski R.P., Pant P.K., Dadd T., Fereday A., Hinds D.A., Jarman C., et al. A genomewide association study of skin pigmentation in a South Asian population. *Am. J. Human Genet.* 2007; 81(6): 1119–32.
- Guan X., Niu J., Liu Z., Wang L.E., Amos C.I., Lee J.E., et al. Variants in melanocortin 1 receptor gene contribute to risk of melanoma – a direct sequencing analysis in a Texas population. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013; 26(3):422–5. doi: 10.1111/pcmr.12070.
- Wu G.S., Luo H.R., Dong C., Mastronardi C., Licinio J., Wong M.L. Sequence polymorphisms of MC1R gene and their association with depression and antidepressant response. *Psychiatr. Genet.* 2011; 21(1): 14–8. doi: 10.1097/YPG.0b013e32834133d2.
- Dessinioti C., Antoniou C., Katsambas A., Stratigos A.J. Basal cell carcinoma: What's new under the sun? *Photochem. Photobiol.* 2010; 86(3): 481–91.
- Box N.F., Duffy D.L., Irving R.E., Russell A., Chen W., Griffiths L.R., et al. Melanocortin-1 receptor genotype is a risk factor for basal and squamous cell carcinoma. *J. Invest. Dermatol.* 2001; 116(2): 224–9.
- Perez Oliva A.B., Fernandez L.P., De Torre C., Herráiz C., Martínez-Escribano J.A., Benítez J., et al. Identification and functional analysis of novel variants of the human melanocortin 1 receptor found in melanoma patients. *Hum. Mutat.* 2009; 30(5): 811–22. doi: 10.1002/humu.20971.
- Bastiaens M.T., ter Huurne J.A., Kielich C., Gruis N.A., Westendorp R.G., Vermeer B.J., Bavinck J.N.; Leiden Skin Cancer Study Team. Melanocortin-1 receptor gene variants determine the risk of nonmelanoma skin cancer independently of fair skin and red hair. *Am. J. Hum. Genet.* 2001; 68(4): 884–94.
- Sturm R.A., Teasdale R.D., Box N.F. Human pigmentation genes identification, structure and consequences of polymorphic variation. *Gene*. 2001; 277(1): 49–62.

Поступила 20.01.16

Принята к печати 17.05.16