XXV Национальный Конгресс по болезням органов дыхания
13 – 16 октября 2015 года, г. Москва

Гены подверженности болезни Крона и туберкулез

Рудко А.А., Фрейдин М.Б., Брагина Е.Ю., Пузырев В.П.

НИИ медицинской генетики, г. Томск

Инфекционное заболевание

Окружающая среда

Не бактериальные факторы

Микробные факторы

инфицирование

Врожденный иммунитет

Приобретенный Иммунитет

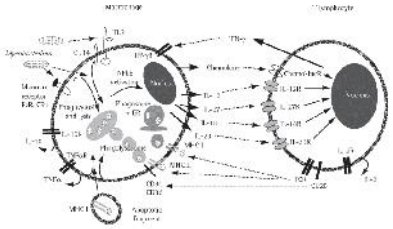
Биологический фенотип

Клинический фенотип

Негенетические факторы

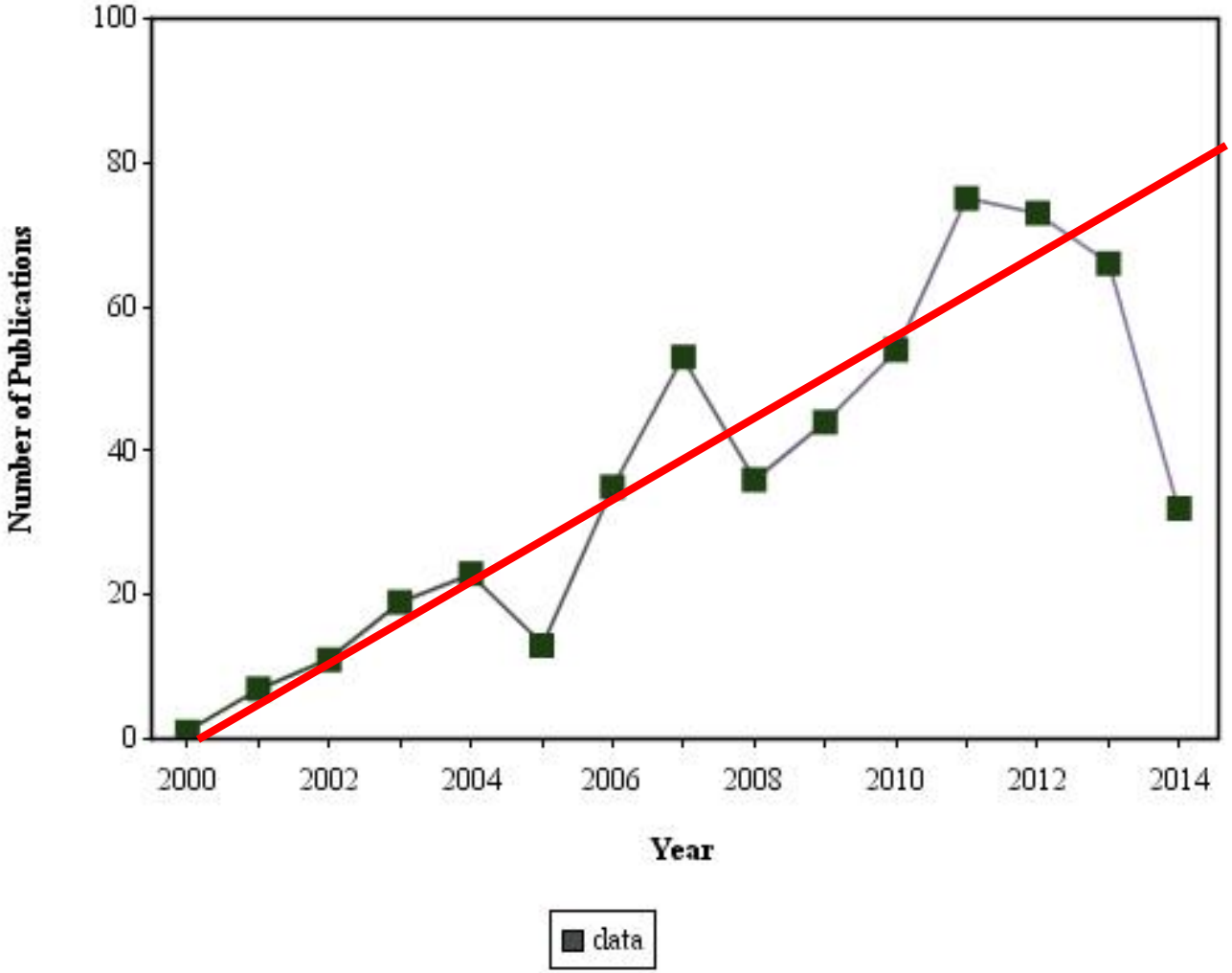
Генетические факторы

«Хозяин»



HuGE Navigator (version 2.0)

Данные HuGE о публикации исследований, посвященных генетике туберкулеза



793 публикаций

384 гена

74 мета-анализа

10 GWAS

Подходы к обнаружению генов подверженности туберкулезу

1. Использование модельных животных.
2. Изучение полиморфизма кандидатных генов методом случай-контроль.
3. Поиск новых генов методом полногеномного картирования.
4. Изучение индивидов с высокой чувствительностью к непатогенным микобактериям.

Bellamy R., 2006

Сотрудничество с Центром генетики человека, г. Оксфорд

nature

Vol 447|7 June 2007|doi:10.1038/nature05911

ARTICLES

Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls

The Wellcome Trust Case Control Consortium*

There is increasing evidence that genome-wide association (GWA) studies represent a powerful approach to the identification of genes involved in common human diseases. We describe a GWA

OPEN ACCESS

Viruses **2011**, *3*, 1281-1311; doi:10.3390/v3071281

viruses

ISSN 1999-4915

www.mdpi.com/journal/viruses

Review

Viruses, Autophagy Genes, and Crohn's Disease

Vanessa M. Hubbard and Ken Cadwell *

Skirball Institute of Biomolecular Medicine, Department of Microbiology, New York University

Journal of Innate Immunity

J Innate Immun 2013;5:434–443
DOI: 10.1159/000345129

Received: September 12, 2012
Accepted after revision: October 15, 2012
Published online: January 15, 2013

Autophagy and Crohn's Disease

Hang Thi Thu Nguyen[a, b] Pierre Lapaquette[c] Marie-Agnès Bringer[a, b]
Arlette Darfeuille-Michaud[a, b, d]

[a]UMR 1071 Inserm/Université d'Auvergne, [b]INRA USC 2018 et [d]Centre Hospitalier Universitaire, Clermont-Ferrand,
[c]Inserm U993, Institut Pasteur, Paris, France

growing problem in developed countries, affect-

(Autophagy 2:3, 175-178, July/August/September 2006); ©2006 L

Review: Spotlight on Bacterial Pathogenesis

Autophagy in Immune Defense Against *Mycobacterium tuberculosis*

NIH Public Access
Author Manuscript
Curr Opin Microbiol. Author manuscript; available in PMC 2014 June 18.

Published in final edited form as:
Curr Opin Microbiol. 2013 June ; 16(3): 355–365. doi:10.1016/j.mib.2013.05.003.

Autophagy as an immune effector against tuberculosis

Steven B. Bradfute, Eliseo F. Castillo, John Arko-Mensah, Santosh Chauhan, Shanya

NIH-PA Author

Immunology
The journal of cells, molecules, systems and technologies

British Society for immunology

IMMUNOLOGY ORIGINAL ARTICLE

Autophagy modulates the *Mycobacterium tuberculosis*-induced cytokine response

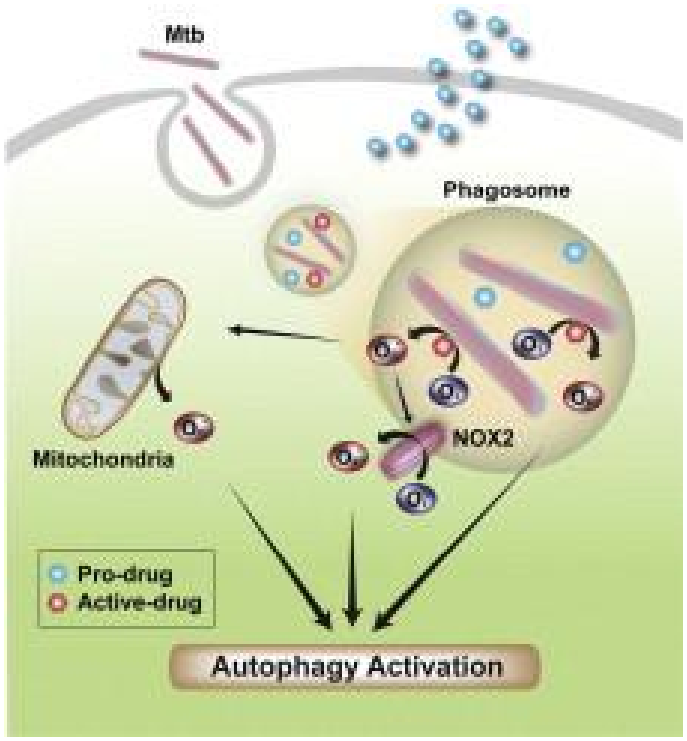
Johanneke Kleinnijenhuis, Marije Oosting, Theo S. Plantinga, Jos W.M. van der Meer, Leo A.B. Joosten, Reinout V. Crevel and Mihai G. Netea

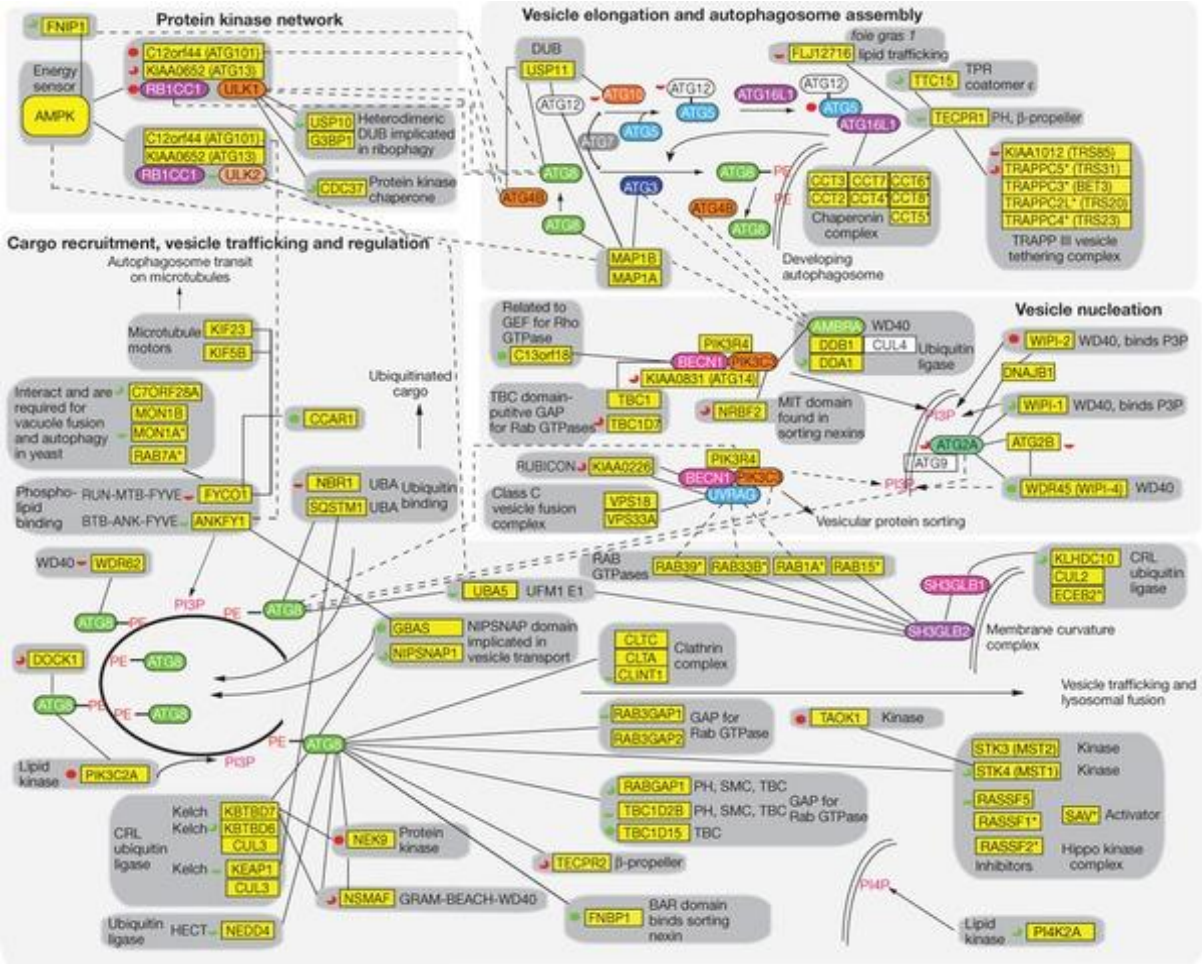
Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands, and Nijmegen Institute for Infection, Inflammation and Immunity (N4i), Nijmegen, the Netherlands

Summary

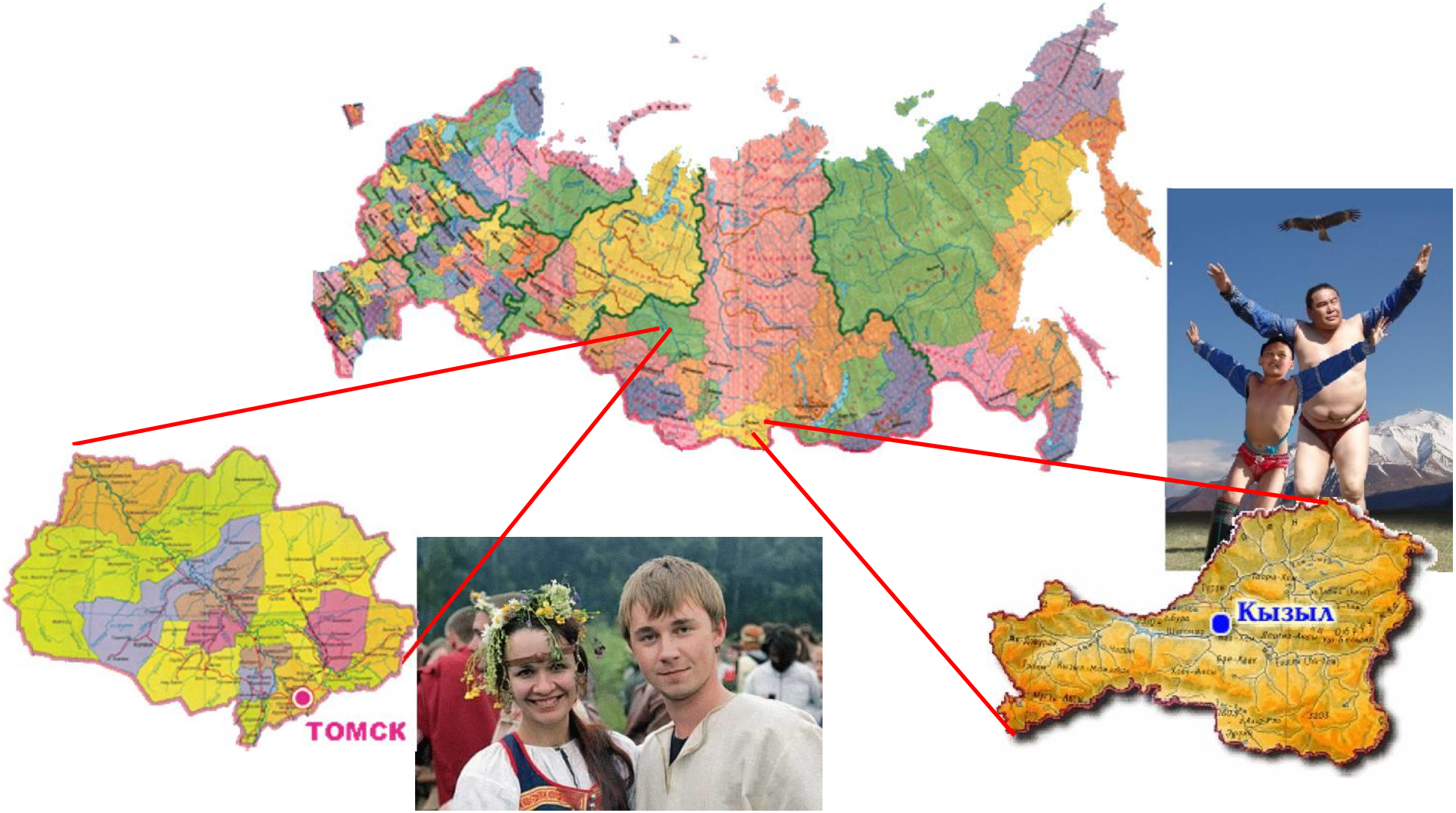
Both autophagy and pro-inflammatory cytokines are involved in the host defence against mycobacteria, but little is known regarding the effect of autophagy on *Mycobacterium tuberculosis* (MTB)-induced cytokine production. In the present study, we assessed the effect of autophagy on production of monocyte-derived and T-cell-derived cytokines, and examined whether two functional polymorphisms in autophagy genes led to altered cytokine production. Blocking autophagy inhibited tumour necrosis factor-α (TNF-α) production, while enhancing interleukin-1β (IL-1β) production in peripheral blood mononuclear cells stimulated with MTB. Induction of autophagy by starvation or interferon-γ (IFN-γ) had the opposite effect. The modulation of both TNF-α and IL-1β production by autophagy was induced at the level of gene transcription. Functional poly-

Значимость аутофагии при туберкулезе





Исследуемые популяции



Структура исследуемых выборок

Популяционный материал	Больные	Контроль
Тувинцы (Республика Тыва)	N = 238 М/Ж = 121 / 117 Ср. возраст = 33,4±12,9	N = 263 М/Ж = 201 / 62 Ср. возраст = 33,1±8,5
Русские (г. Томск)	N = 304 М / Ж = 205 / 99 Ср. возраст = 30,6±15,4	N = 265 М / Ж = 60 / 80 Ср. возраст = 64,3±18,0

В целом исследованы образцы ДНК более 1000 человек

Методы исследования:

- Выделение ДНК
- ПЦР, Мультиплексная ПЦР
- Генотипирование с помощью технологии масс-спектрометрии (SEQUENOM)
- Статистические методы

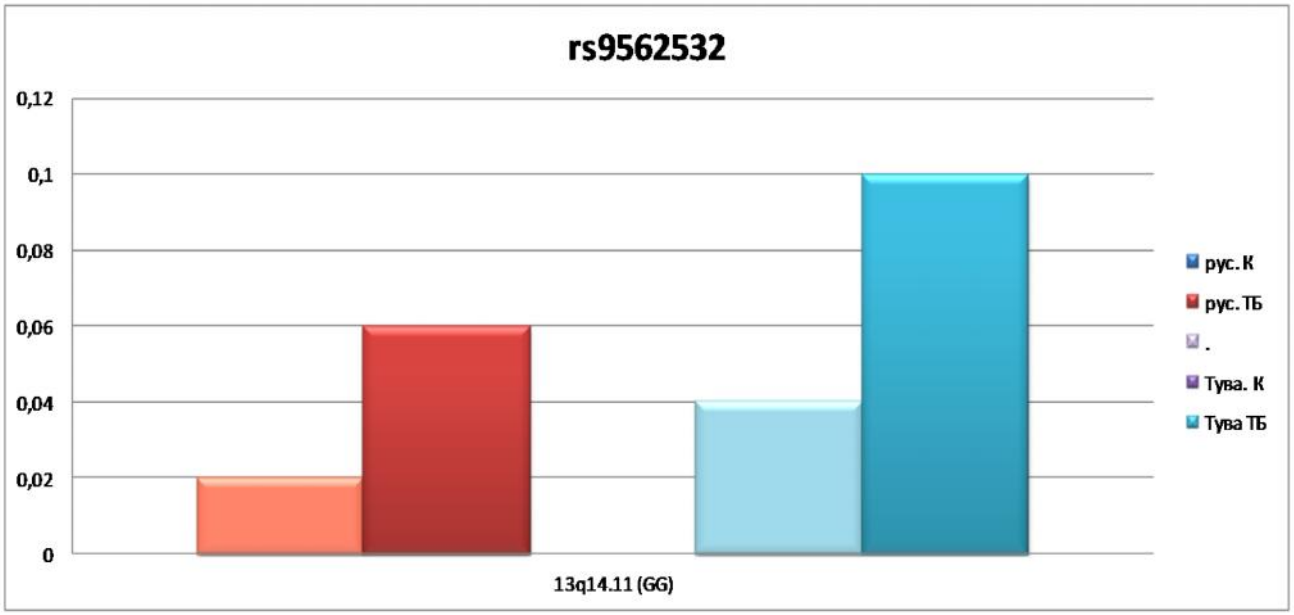
Изучено 53 полиморфных варианта 25 генов и локусов

Ген (SNP)	Функциональная значимость кодируемого белка	Исследованный полиморфизм
IL23R	**рецептор провоспалительного цитокина семейства ИЛ-12**	**rs11805303 , rs10489629, rs11465804, rs1343152**
ITLN1	**рецептор к бектериальным арабиногалактанам и лактоферрину**	**rs2274910**
ATG16L1	**компонент протеинового комплекса, играющего важную роль при аутофагии**	**rs13391356, rs3828309, rs2289472, rs2241880_2 rs1045100, rs10192702**
BSN	**участвует в организации цитоскелета нервных синапсов**	**rs9858542, rs4855881 rs9822268, rs3197999 rs9858213**
PTGER4	**рецептор простагландина E2, вызывающего расслабление гладкомышечных волокон**	**rs4613763**
IRGM	**регуляция аутофагии в ответ на внутриклеточных возбудителей**	**rs13361189, rs10065172 rs4958847**
IL12B	**субъединица провоспалительных цитокинов ИЛ-12 и ИЛ-23. Активация клеточного иммунитета**	**rs10045431 rs6887695**
CCR6	**регуляция иммунитета. рецептор семейства бета-хемокинов, экспрессируется на дендритных клетках и Т-клетках памяти.**	**rs2301436**
TNFSF15	**цитокин, член семейства ФНО, регулирует иммунные реакции, клеточную пролиферацию, воспаление**	**rs3810936, rs6478108 rs4263839, rs1407308 rs7866342**

Исследованные гены (продолжение)

ZNF365	**ген кодирует несколько изоформ, которые имеют различные паттерны экспрессии и функций**	**rs10995271**
NKX2-3	**транскрипционный фактор, возможна роль в процессах клеточной дифференцировки**	**rs11190140**
C11ORF30	**регулятор транскрипции, возможна роль в процессах репарации ДНК**	**rs7927894, rs7927894_2**
CCDC122	**Белок экспрессируется и локализуется в различных клеточных компартментах. Функция не известна. Выявлена ассоциация с лепрой**	**rs1888302, rs9567293 rs9525865**
NOD2	**играет роль во врожденном клеточном иммунитете на липополисахариды внутриклеточных бактерий**	**rs7194886, rs4785224 rs2067085, rs17312836**
ORMDL3	**негативная регуляция синтеза сфинголипидов**	**rs2872507**
STAT3	**активатор транскрипции, в ответ на ИЛ-5, ИЛ-6, Ил-11, gp-130 и др.**	**rs744166, rs7211777 rs17881438**
PTRF	**регуляция транскрипции РНК**	**rs12948909, rs11079045**
NAGLU	**вовлечен в процессы деградации гепаран-сульфата. Мутации приводят к развитию мукополисахаридоза III**	**rs647397**
PTPN2	**регулятор различных клеточных процессов, включая рост клеток, их дифференцировку, митотический цикл, и онкогенные преобразования.**	**rs2542151**
1q24.3	**неизвестна**	**rs9286879**
1q32.1	**неизвестна**	**rs11584383**
7p12.2	**неизвестна**	**rs1456893**
8q24.13	**неизвестна**	**rs1551398**
13q14.11	**неизвестна**	**rs10507523 rs9562532**
21q21.1	**неизвестна**	**rs1736135**

Поиск ассоциаций генетических маркеров с туберкулезом



Гены локуса **13q14.11:**

ENOX1, LACC1, CCDC122, TNFSF11

Маркер	Популяции (*p*)	
	русские	тувинцы
13q14.11 rs9562532	0,046 OR=3,08	0,014 OR=2,50
	Рецессивная модель (GG) OR=2,67 (0,95% CI: 1,40-5,31; p=0,003)	

Поиск ассоциаций генетических маркеров с ТБ

МАРКЕР	ПОПУЛЯЦИИ (*p*)	
	русские	тувинцы
13q14.11 rs10507523	0,027	
ATG16L1 rs1045100 rs10192702	0,041 0,013	
1q24.3 rs9286879	0,042	
TNFSF15 rs3810936	0,009	
TNFSF15 rs1407308		0,001
21q21.1 rs1736135		0,006
IRGM rs4958847 rs13361189 rs10065172		0,014 0,043 0,022
CCDC122 rs1888302		0,046
PTRF rs12948909		0,034

Поиск ассоциаций с качественными и количественными признаками

- Бактериовыделение
- Деструкция легочной ткани
- Клетки крови (лейкоциты, лимфоциты, моноциты, палочкоядерные, сегментоядерные)
- Скорость оседания этитроцитов (СОЭ)

Ассоциация с качественными признаками

	бактериовыделение		Деструкция легочной ткани	
тувинцы	rs9858542*BSN*	0,034	rs9858542*BSN*	0,036
	rs4855881*BSN*	0,012	rs4855881*BSN*	0,012
	rs3197999*BSN*	0,049	rs3197999*BSN*	0,008
	rs744166*STAT3	0,006	rs744166*STAT3	0,037
			rs9858213*BSN*	0,042
			rs11190140*NKX2-3*	0,023
			rs9822268*BSN*	0,015
русские	rs7927894*C11ORF30*	0,030	rs7927894*C11ORF30*	0,046
	rs9562532*13q14.11	0,042	rs9562532*13q14.11	0,005
	rs13361189*IRGM*	0,030	rs1024611*MCP1*	0,012
	rs10065172*IRGM*	0,032	rs1294899*PTRF*	0,016
	rs10045431*IL12B*	0,031	Rs1343152*IL23R*	0,015
	rs6887695*IL12B*	0,043		
	rs2289472*ATG16L1*	0,024		
	rs224188_2*ATG16L1*	0,041		
	rs9286879*1q24.3	0,022		
	rs3828309*ATG16L1*	0,008		
	- ассоциация с ТБ в обоих популяциях			
	- ассоциация с ТБ у русских			
	- ассоциация с ТБ у тувинцев			

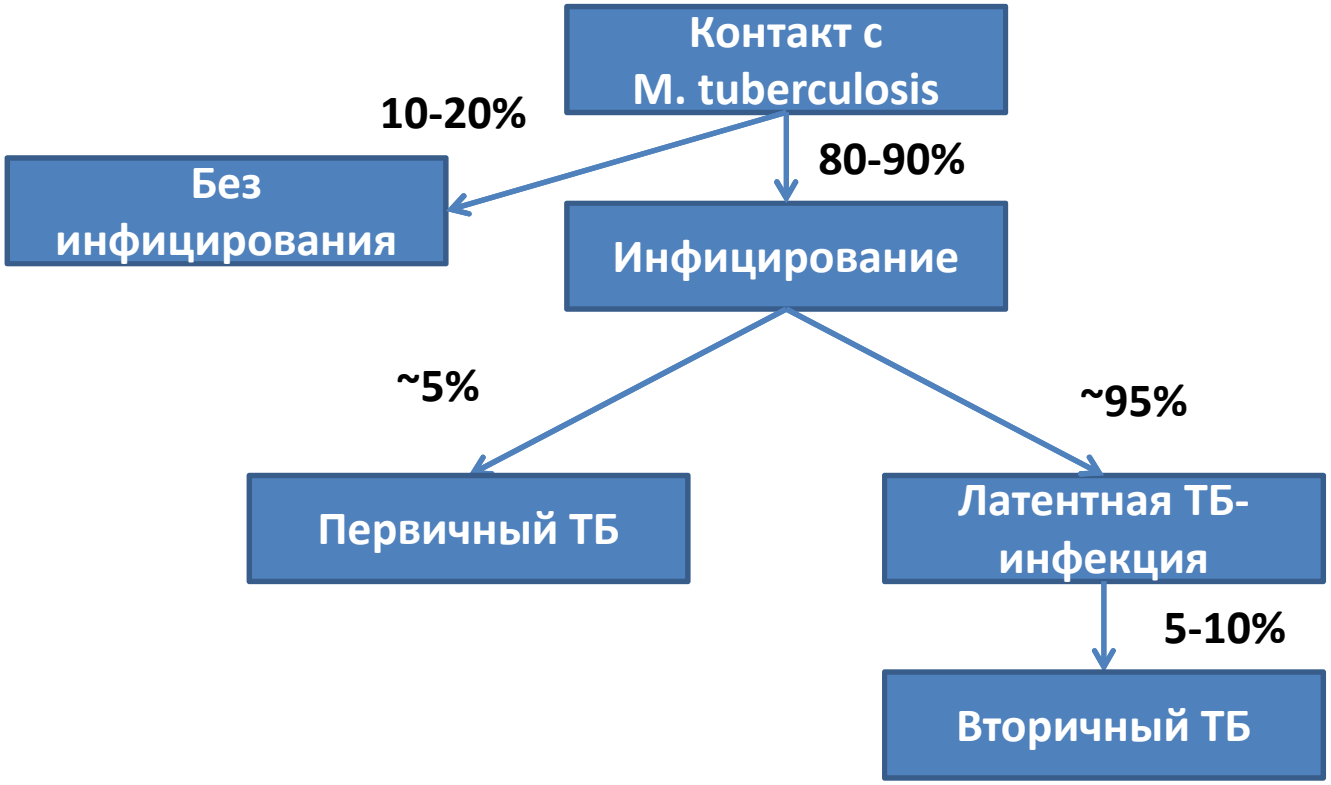
Заключение:

- Обнаружена ассоциация полиморфизма ряда новых генов-кандидатов с туберкулезом. Выявлена существенная этническая специфика обнаруженных ассоциаций

- Обнаружены многочисленные ассоциации изученных маркеров с различными качественными и количественными признаками, характеризующими клиническую картину заболевания

- Отличия в структуре генетической компоненты подверженности к туберкулезу у славян и тувинцев, заключаются не только в разном вкладе исследуемых генов в предрасположенность к инфекционному заболеванию, но и в его клинические проявления

Грант РНФ 15-15-00074. «Генетические факторы подверженности различным формам туберкулезной инфекции», 2015-2017 гг.



Cobat A., et al., 2013; Abel L., et al., 2014

Научный коллектив:

Научный руководитель: академик РАН, Пузырев В.П.

Фрейдин М.Б. – д.б.н., с.н.с. лаборатории популяционной генетики
Рудко А.А. – к.м.н., главный врач Генетической клиники института
Брагина Е.Ю. – к.б.н., н.с. лаборатории популяционной генетики
Бабушкина Н.П. – к.б.н., н.с. лаборатории популяционной генетики
Ан А.Р. – аспирант СибГМУ
Гараева А.Ф. – аспирант НИИ медицинской генетики

Колоколова О.С. – к.м.н., ассистент кафедры фтизиатрии СибГМУ
Липаенкова О.Н. – врач-фтизиатр

Спасибо за внимание!