

ГЕНЕТИКА И СИСТЕМНАЯ БИОЛОГИЯ МИГРЕНИ: ЧТО МЫ ЗНАЕМ СЕГОДНЯ?



Климов Е.А.^{1,2,3}, Наумова Е.А.^{1,3}, Кокаева З.Г.¹, Зайцева А.И.¹, Рудько О.И.^{1,3}, Соболев В.В.^{3,4}, Скоробогатых К.В.⁵, Сергеев А.В.^{5,6}, Азимова Ю.Э.^{5,7}

¹ ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, биологический факультет, Российская Федерация, Москва

² ФГБНУ «Центр экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий», Российская Федерация, Москва

³ ООО «Университетская диагностическая лаборатория», Российская Федерация, Москва

⁴ ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской Академии Наук», Российская Федерация, Москва

⁵ ООО «Университетская клиника головной боли», Российская Федерация, Москва,

⁶ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, Российская Федерация, Москва,

⁷ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Российская Федерация, Москва,

klimov_eugeney@mail.ru

По данным ВОЗ мигрень является одной из ведущих причин потери трудоспособности (9 место, среди женщин – 3 место). Распространённость мигрени в мире за 1 год среди взрослого населения составляет в среднем от 10-15%. В России цифры распространённости мигрени выше – 20.3%, а ежегодные косвенные расходы по причине первичных головных болей составляют более 1.5 трлн. руб. [Auzenberg I. et al., 2014]. Таким образом, мигрень является не только медицинской, но и экономической проблемой. При этом диагноз «мигрень» до сих пор является исключительно клиническим, и любые диагностические тесты направлены лишь на исключение других причин головной боли [Осипова В.В. и др., 2012].

Несмотря на развитие технологических и статистических подходов для поиска ассоциаций, молекулярная генетика мигрени остается крайне мало изученной областью. Проводимые в последние годы исследования являются крайне мало эффективными:

➤ **Ассоциативные исследования типа «ген - болезнь» не дали результатов.**

Результаты разнятся в исследованиях, что обусловлено используемыми выборками (этнический состав, а в первую очередь – клинический подбор пациентов)

➤ **Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) – нет результатов.**

Все GWAS исследования мигрени не дали результата, т.к. не подтвердились на независимых выборках, что обусловлено «качеством» клинического материала для GWAS.

Цель работы – системное исследование молекулярно-генетических механизмов патогенеза мигрени.

Задачи: 1) провести глубокий анализ литературы по генетике мигрени, 2) смоделировать молекулярные сигнальные пути патогенеза, 3) провести ассоциативные исследования с участием ключевых генов, 4) оценить роль исследуемых генов в формировании клинических характеристик заболевания.

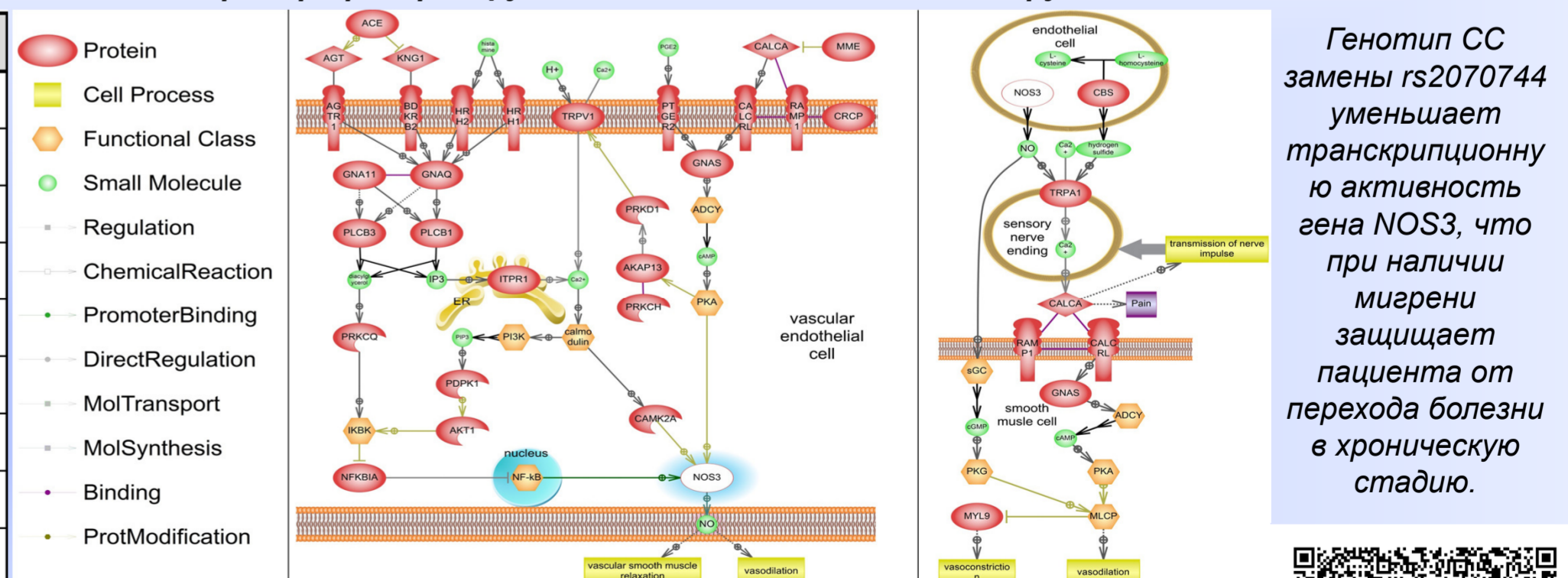
Методы и пациенты. Анализ литературных источников проводили с использованием сервиса TargetInsight (<https://demo.elsevtextmining.com/>). Построение схем сигнальных путей проводили в программе Pathway Studio 9 (Elsevier). Выявление частот генотипов выбранных генов (33 гена, 31 SNP) осуществляли методами ПЦР-ПДРФ, аллель-специфичной ПЦР, ПЦР в реальном времени. В исследование включено 146 пациентов с клинически подтвержденным диагнозом «мигрень» и 365 необследованных человек контрольной выборки (популяционный контроль). Статистическая обработка – программы WinPeri (критерий Фишера, достоверно при $p < 0.05$) и APSampler (пермутационный тест, достоверно при $p < 0.05$ после 1000 пермутаций).

Проанализированы описанные в литературе данные о связанных с мигренью полиморфных вариантов генов [Kondratieva N. et al., 2016] и белках с изменённой экспрессией [в печати, 2019]. Построенные по литературным данным схемы сигнальных путей указывают на роль дофаминергической дисрегуляции при инициации приступа мигрени. Показана ассоциация исследуемых генов с мигренью (см. таблицу). Ассоциации генов *CCKAR*, *ACE* и *COMT* так же подтверждают роль систем биогенеза дофамина при мигрени. Полиморфизм генов фолатного цикла *MTHFR*, *MTHFD1* и *SHMT1* сказывается на финальной (болевой) стадии реализации приступа. Выявлены комплексные генотипы исследованных генов, ассоциированные с мигренью (не представлено в связи с большим объемом данных), подтверждающие ассоциации. Проводится поиск ассоциаций исследованных полиморфных вариантов с клиническими характеристиками мигрени (см. пример на рисунке).

Обнаруженные значимые ассоциации

| ген (SNP) | генотипы | Fi (p) | OR | CI95% |
|---------------------------|----------|--------|------|-----------|
| <i>MTHFR</i> (rs1801133) | CT+TT | 0.001 | 2.10 | 1.30-3.40 |
| <i>MTHFR</i> (rs1801131) | AC+CC | 2.8E-8 | 3.26 | 2.09-5.13 |
| <i>CCKBR</i> (rs1805000) | CT+TT | 1.7E-9 | 4.75 | 2.84-7.96 |
| <i>ACE</i> (rs4646994) | II+ID | 0.030 | 1.67 | 1.04-2.70 |
| <i>NOS3</i> (rs2070744) | CC | 0.026 | 1.88 | 1.04-3.35 |
| <i>COMT</i> (rs4680) | GG+AG | 2.2E-9 | ∞ | 13.75-∞ |
| <i>MIR22</i> (rs6502892) | CC+CT | 0.030 | 2.04 | 1.04-4.16 |
| <i>MTHFD1</i> (rs2236225) | TT+CT | 1.1E-8 | 4.73 | 2.65-8.90 |
| <i>SHMT1</i> (rs1979277) | GG | 0.039 | 1.54 | 1.01-2.34 |

Пример проверки функциональной значимости обнаруженной ассоциации



На настоящем этапе наше исследование позволило выявить ключевые белки патогенеза мигрени и оценить роль полиморфных вариантов кодирующих их генов в развитии заболевания. На текущем этапе мы оцениваем роль исследованных SNP в формировании клинической картины мигрени.

По нашим предварительным выводам мигрень является симптомокомплексом, в связи с чем, оценка ассоциаций с отдельными симптомами позволит лучше понять молекулярные механизмы развития данного заболевания.

