



<sup>1</sup> Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова

<sup>3</sup> Университетская диагностическая лаборатория, Москва

<sup>4</sup> Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

<sup>5</sup> Российский университет дружбы народов

<sup>6</sup> Центр экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий, Москва

# Связь между однонуклеотидной заменой T > C в гене MIR22 и развитием псориаза

В.В. Соболев<sup>1-3</sup>, А.В. Третьяков<sup>4</sup>, А.А. Шевцова<sup>4</sup>,  
З.Г. Кокаева<sup>4</sup>, А.Г. Соболева<sup>1</sup>, И.Е. Данилин<sup>5</sup>, Л.Р. Сакания<sup>1</sup>,  
И.М. Корсунская<sup>1</sup>, Е.А. Климов<sup>3, 4, 6</sup>

Адрес для переписки: Ирина Марковна Корсунская, marykor@bk.ru

Псориаз – многофакторное полигенное заболевание. Генетические маркеры псориаза до сих пор не выявлены. В то же время сочетанное течение псориаза с тревожными и депрессивными расстройствами позволяет предположить участие в развитии дерматоза ассоциированных с тревожностью генетических маркеров.

**Цель исследования:** оценить связь между однонуклеотидной заменой T > C в гене MIR22 и псориазом.

**Материал и методы.** Основную группу составили 88 пациентов с псориазом (L40 согласно Международной классификации болезней – 10), контрольную – 165 необследованных лиц.

Генотипирование проводили с использованием полимеразной цепной реакции – полиморфизма длин рестрикционных фрагментов ДНК. Статистический анализ осуществляли с помощью программы WinPeri, двустороннего критерия Фишера.

**Результаты.** Обнаружена ассоциация генотипа TT (замена T > C) с псориазом ( $p = 0,030$ ). Механизмы выявленной связи требуют дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** псориаз, ген MIR22, полиморфизм, генетическая обусловленность

чия в их дифференцировке [1, 2]. Патологический процесс может быть запущен внешними факторами, такими как стрептококковая инфекция, ВИЧ-инфекция, прием препаратов, содержащих соли лития, употребление никотина, алкоголя и т.д. [3–5]. В настоящее время установлено, что псориаз – это многофакторное полигенное заболевание. Однако его генетические маркеры до сих пор не выявлены. Результаты семейных исследований и генотипирования свидетельствуют, что разные локусы ответственны за разные фенотипы псориаза [6]. Поиск связанных с псориазом генов позволил выявить область генома, обуславливающую восприимчивость к псориазу (psoriasis susceptibility 1 – PSORS-1). PSORS-1 – это последовательность протяженностью  $\approx 250$  kb, расположенная в главном комплексе гистосовместимости на хромосоме 6p21.3.

Необходимо отметить, что PSORS-1 – не только наиболее ассоциированный с псориазом участок, но и наиболее известный во всех популяциях [7, 8].

Псориаз – одно из распространенных хронических заболеваний, обычно проявляющееся эритематозными бляшками на коже. Для него характерны экспансия и активация T-хелперов 1, 17 и 22, синтезирующих цитокины, которые ответственны за гиперпролиферацию кератиноцитов и разли-

**Частота встречаемости генотипов SNV rs6502892 в основной и контрольной группах и их связь с развитием псориаза**

Генотип	Основная группа, %	Контрольная группа, %	F (p)	Отношение шансов	95%-ный ДИ
ТТ	34,8	20,6	0,030	2,05	1,04–3,99
СС + СТ	65,2	79,4	0,030	0,49	0,25–0,96

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

В развитии псориаза также могут участвовать микроРНК [9]. МикроРНК – это большое семейство высококонсервативных некодирующих коротких (в среднем 22 нуклеотида) РНК, которые регулируют разные биологические процессы, меняя экспрессию генов на посттрансляционном уровне с помощью РНК-интерференции [10]. Исследователи неоднократно отмечали, что микроРНК играют главную роль в регуляции пролиферации, дифференциации и апоптоза клеток [11]. Кроме того, они задействованы в развитии воспалительных и аутоиммунных заболеваний, в том числе псориаза [12].

Установлена также корреляция между псориазом и тревожными расстройствами, а также депрессией [13]. При этом психические заболевания признаны одним из факторов риска развития псориаза. Тем не менее исследований, описывающих молекулярные механизмы такой связи, не проводилось.

Целью нашего исследования стало выявление связи между псориазом и однонуклеотидной заменой Т > С (rs6502892, NC\_000017.11:g.1714314T > C) в гене MIR22, который вовлечен в патогенез панического расстройства [14].

## Материал и методы

### Выборка пациентов

Образцы крови для анализа получены в больнице № 14 им. В.Г. Короленко.

Основную группу составили 88 пациентов с псориазом (L40 согласно Международной классификации болезней десятого пересмотра), живущих

в Москве и Московской области. Контрольную – 165 необследованных жителей Москвы и Московской области. Пациенты были осведомлены о целях работы.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Молекулярно-генетический анализ ДНК выделяли из 100 мкл цельной крови с использованием набора Magna™ DNA Prep 100 (ООО «Лаборатория Изоген», Россия). Праймеры синтезировали в ООО «ДНК-Синтез» (Россия). Нуклеотидные последовательности праймеров – 5'-GCCCAGCCTCCTCAGCAT-3' и 5'-CTCACATTTCTGGACCTGAGGTAC-3'. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) осуществляли с использованием набора HS Taq ДНК-полимеразы (ЗАО «Евроген», Россия). ПЦР – в амплификаторе T100 (Bio-Rad, США).

Рестрикцию продуктов ПЦР проводили с помощью эндонуклеазы Fau I (НПО «СибЭнзим», Россия). Продукты рестрикции разделяли в 2%-ном агарозном геле. Размеры продуктов рестрикции: СС = 85 + 21, ТТ = 105, СТ = 105 + 85 + 21. Для оценки длины фрагмента использовали маркеры молекулярных весов М50 (ООО «Лаборатория Изоген», Россия). Электрофорез осуществляли при 10–12 В/см в течение 45–60 минут. Гель фотографировали в ультрафиолетовом излучении с помощью системы iuVCR, подключенной к компьютеру.

### Статистический анализ

Для оценки связи исследуемой замены с псориазом использовали

двусторонний критерий Фишера (F (p)), расчеты проводили с помощью программы WinPeri [15]. Модель наследования определяли с использованием информационного критерия Акаике.

## Результаты

Обнаруженные генотипы SNV rs6502892 представлены в таблице. Их анализ выявил достоверную связь между генотипом ТТ и псориазом. Для аллеля Т было показано рецессивное наследование.

## Обсуждение результатов

Роль полиморфных вариантов гена MIR22 доказана при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [16]. Установлена также ассоциация MIR22 с онкологическими заболеваниями [17].

Исследованная в данной работе однонуклеотидная замена Т > С в гене MIR22 связана с паническим расстройством [14, 18], что подтверждено результатами наших исследований (неопубликованные данные). Однако механизмы такой связи по-прежнему неясны.

До настоящего времени в научной литературе не было представлено ни одного доказательства связи MIR22 с развитием псориаза. Согласно результатам нашего исследования, аллель Т замены Т > С в гене MIR22 ассоциировался с псориазом. Кроме того, продемонстрировано его рецессивное наследование. Механизмы выявленной связи требуют дальнейшего изучения. ●

*Исследование не финансировалось публичными, коммерческими или некоммерческими фондами.*

## Литература

1. Nickoloff B.J., Qin J.Z., Nestle F.O. Immunopathogenesis of psoriasis // Clin. Rev. Allergy Immunol. 2007. Vol. 33. № 1–2. P. 45–56.
2. Lowes M.A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J. et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells // J. Invest. Dermatol. 2008. Vol. 128. № 5. P. 1207–1211.
3. Arnett F.C., Reveille J.D., Duvic M. Psoriasis and psoriatic arthritis associated with human immunodeficiency virus infection // Rheum. Dis. Clin. North Am. 1991. Vol. 17. № 1. P. 59–78.
4. Ockenfels H.M. Trigger factors for psoriasis // Hautarzt. 2003. Vol. 54. № 3. P. 215–223.
5. Rongioletti F., Fiorucci C., Parodi A. Psoriasis induced or aggravated by drugs // J. Rheumatol. Suppl. 2009. Vol. 83. P. 59–61.
6. Samuelsson L., Enlund F., Torinsson A. et al. A genome-wide search for genes predisposing to familial psoriasis by using a stratification approach // Hum. Genet. 1999. Vol. 105. № 6. P. 523–529.
7. Nair R.P., Henseler T., Jenisch S. et al. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan // Hum. Mol. Genet. 1997. Vol. 6. № 8. P. 1349–1356.
8. Veal C.D., Capon F., Allen M.H. et al. Family-based analysis using a dense single-nucleotide polymorphism-based map defines genetic variation at PSORS1, the major psoriasis-susceptibility locus // Am. J. Hum. Genet. 2002. Vol. 71. № 3. P. 554–564.
9. Liu Y., Liu Q. MicroRNAs as regulatory elements in psoriasis // Open Med. (Wars.). 2016. Vol. 11. № 1. P. 336–340.
10. He L., Hannon G.J. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation // Nat. Rev. Genet. 2004. Vol. 5. № 7. P. 522–531.
11. Bueno M.J., Pérez de Castro I., Malumbres M. et al. Control of cell proliferation pathways by microRNAs // Cell. Cycle. 2008. Vol. 7. № 20. P. 3143–3148.
12. Singh R.P., Massachi L., Manickavel S. et al. The role of miRNA in inflammation and autoimmunity // Autoimmun. Rev. 2013. Vol. 12. № 12. P. 1160–1165.
13. Guerra-Tapia A., Asensio Martínez Á., García Campayo J. The emotional impact of skin diseases // Actas Dermosifiliogr. 2015. Vol. 106. № 9. P. 699–702.
14. Muñios-Gimeno M., Espinosa-Parrilla Y., Guidi M. et al. Human microRNAs miR-22, miR-138-2, miR-148a, and miR-488 are associated with panic disorder and regulate several anxiety candidate genes and related pathways // Biol. Psychiatry. 2011. Vol. 69. № 6. P. 526–533.
15. Abramson J.H. WINPEPI updated: computer programs for epidemiologists, and their teaching potential // Epidemiol. Perspect. Innov. 2011. Vol. 8. № 1. ID 1.
16. Huang Z.P., Wang D.Z. miR-22 in cardiac remodeling and disease // Trends Cardiovasc. Med. 2014. Vol. 24. № 7. P. 267–272.
17. Wang J., Li Y., Ding M. et al. Molecular mechanisms and clinical applications of miR-22 in regulating malignant progression in human cancer (Review) // Int. J. Oncol. 2017. Vol. 50. № 2. P. 345–355.
18. Kim B., Kim M.K., Kim S.W. et al. Association of human microRNAs miR-22 and miR-491 polymorphisms with panic disorder with or without agoraphobia in a Korean population // J. Affect. Disord. 2015. Vol. 188. P. 118–126.

## The Link Between Single Nucleotide Change T > C in the Gene MIR22 and the Development of Psoriasis

V.V. Sobolev<sup>1-3</sup>, A.V. Tretyakov<sup>4</sup>, A.A. Shevtsova<sup>4</sup>, Z.G. Kokayeva<sup>4</sup>, A.G. Soboleva<sup>1</sup>, I.Ye. Danilin<sup>5</sup>, L.R. Sakaniya<sup>1</sup>, I.M. Korsunskaya<sup>1</sup>, Ye.A. Klimov<sup>3,4,6</sup>

<sup>1</sup> Center for Theoretical Problems of Physical and Chemical Pharmacology

<sup>2</sup> I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera

<sup>3</sup> University Diagnostic Laboratory, Moscow

<sup>4</sup> M.V. Lomonosov Moscow State University

<sup>5</sup> Peoples' Friendship University of Russia

<sup>6</sup> Center for Experimental Embryology and Reproductive Biotechnology, Moscow

Contact person: Irina Markovna Korsunskaya, marykor@bk.ru

*Psoriasis is a multifactorial polygenic disease. Genetic markers of psoriasis still remain undetected. At the same time, the combined course of psoriasis with anxiety and depressive disorders suggests the participation of anxiety-associated genetic markers in the development of dermatosis.*

**The aim of the study.** To evaluate the association between single nucleotide change T > C in the gene MIR22 and psoriasis.

**Material and methods.** The main group consisted of 88 patients with psoriasis (L40 according to the International Classification of Diseases-10), the control group – 165 unexplored persons.

Genotyping was performed by using polymerase chain reaction – polymorphism of restriction DNA fragment lengths.

Statistical analysis was processed using WinPepi, a two-way Fisher test.

**Results.** Found the connection of TT genotype (replacement of T > C) with psoriasis ( $p = 0.030$ ). The mechanisms of the identified link require further study.

**Key words:** psoriasis, gene-MIR22, polymorphism, genetic conditioning