



федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра молекулярной и клеточной биологии

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *GS* У ПАЦИЕНТОВ С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Егорова Т.И

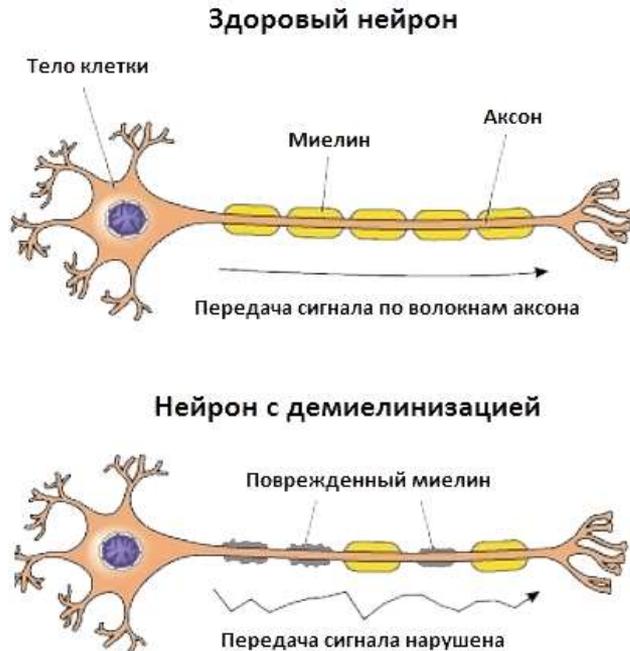
Научный руководитель:

д.б.н. Лавряшина М.Б.

КЕМЕРОВО 2024

Актуальность

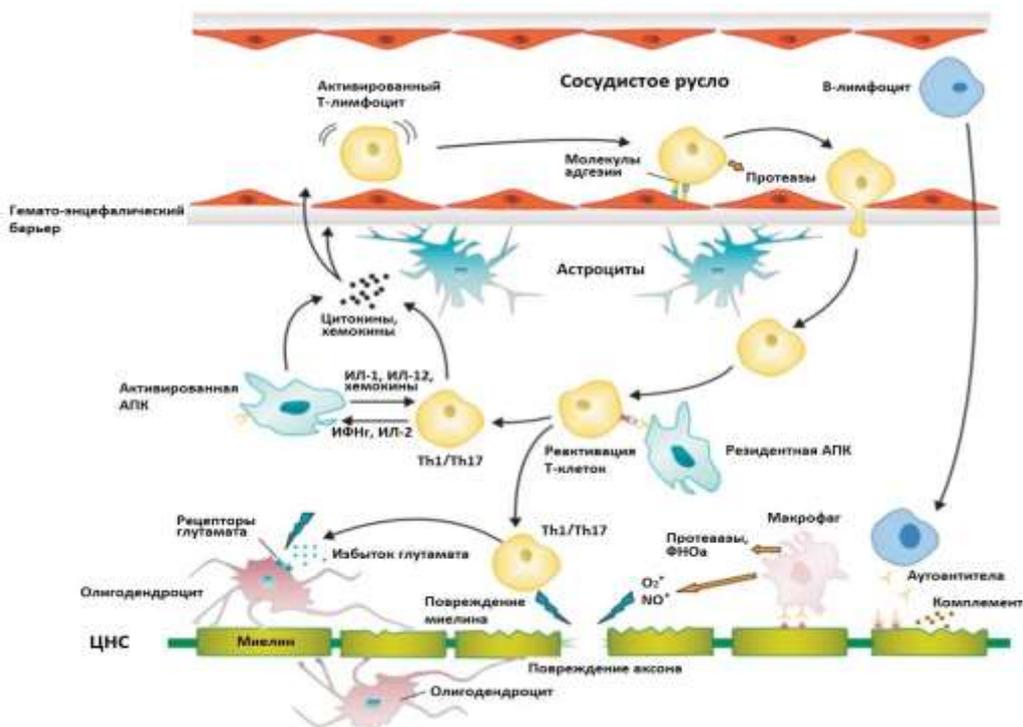
Рассеянный склероз – хроническое нейродегенеративное, воспалительное, демиелинизирующее заболевание ЦНС. Для которого характерны рецидивирующее и ремитирующее течение.



- Глобальная распространенность РС оценивается в 36 на 100 тысяч человек, то есть 2,8 миллиона человек во всем мире страдают от РС.

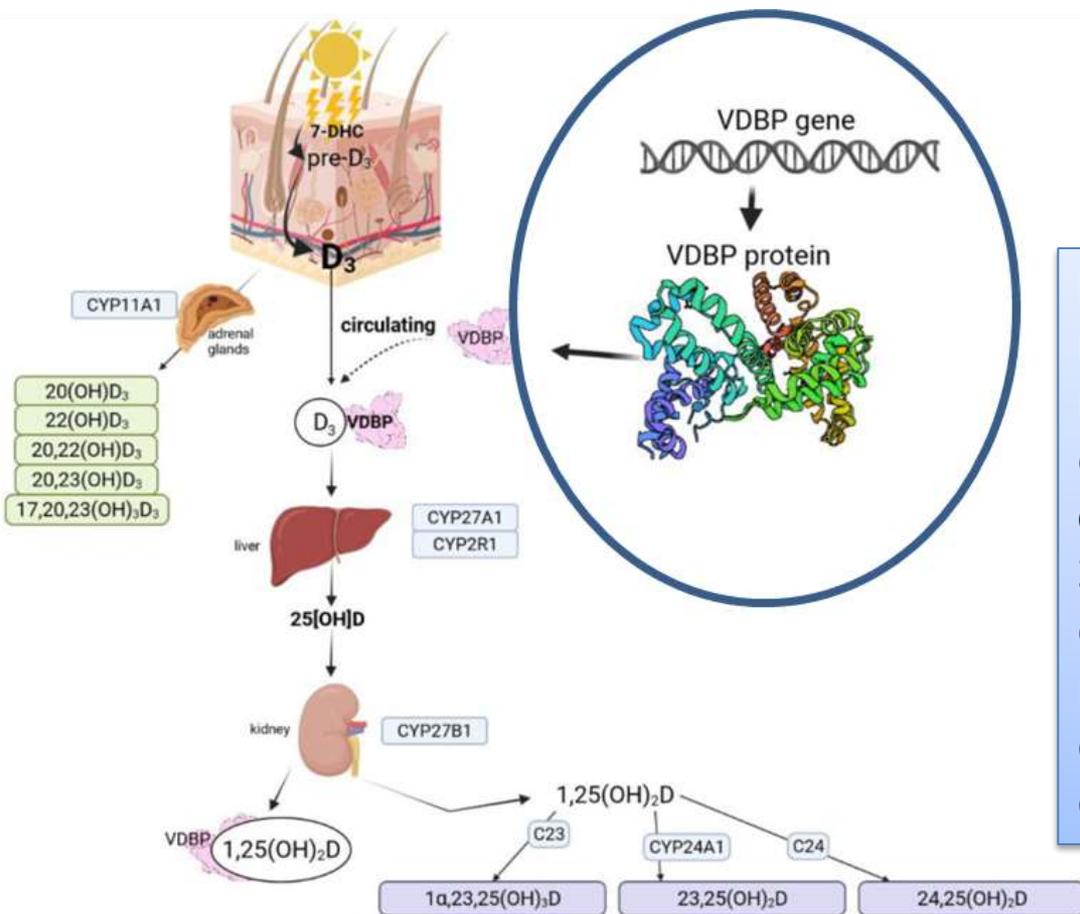


Этиология и патогенез



Повреждения клеток и тканей головного мозга возникают в результате проникновения иммунных клеток через ГЭБ, что приводит к воспалению, демиелинизации, глиозу и нейроаксональной дегенерации и нарушению передачи сигналов между нейронами. Заболевание является мультифакториальным и развивается посредством взаимодействия генетических, эпигенетических и внешних факторов, таких как территория проживания (а, следовательно, опред. уровень инсоляции), различные инфекции (в частности, вирус Эпштейна-Барр), нарушение в структуре кишечного микробиома, курение, ожирение (несоблюдение полноценного режима питания).

Сигнальный путь витамина D



Регуляция процесса воспаления находится под контролем внутриклеточных сигнальных путей, одним из которых является **VDR-сигналинг**.

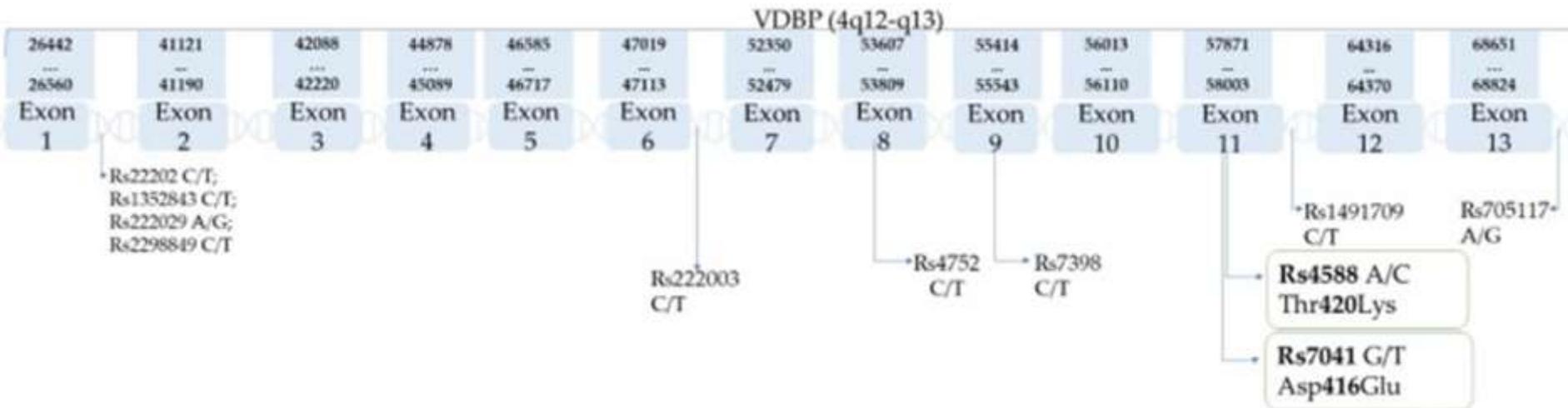
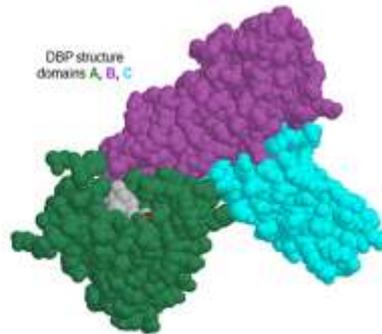
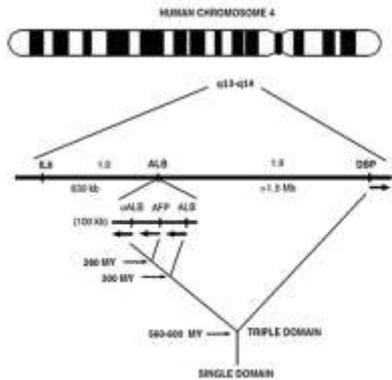
Эффективность данного пути определяется комплексом экзогенных и эндогенных факторов, в том числе, содержанием **витамина D** в организме.

Ген GC

- Ген GC расположен на 4-й хромосоме в локусе 4q11-q13.

Данный ген кодирует белок, связывающий витамин D (DBP). Это высокополиморфный, многофункциональный белок, наиболее известным своей ролью в транспортировке 25-гидроксивитамина D (25OHD) и 1,25-дигидроксивитамина D (1,25OHD)1.

Gene and protein structure of DBP/GC



Цель и задачи исследования

Цель - выявление вклада генетических факторов в подверженность РС

Задачи: проанализировать частоты аллельных вариантов гена GC (rs4588, rs7041, rs3755967) в группах пациентов с РС

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией под контролем локального этического комитета ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава РФ.

Группы	n
Популяционный контроль	96
Пациенты с РС	145

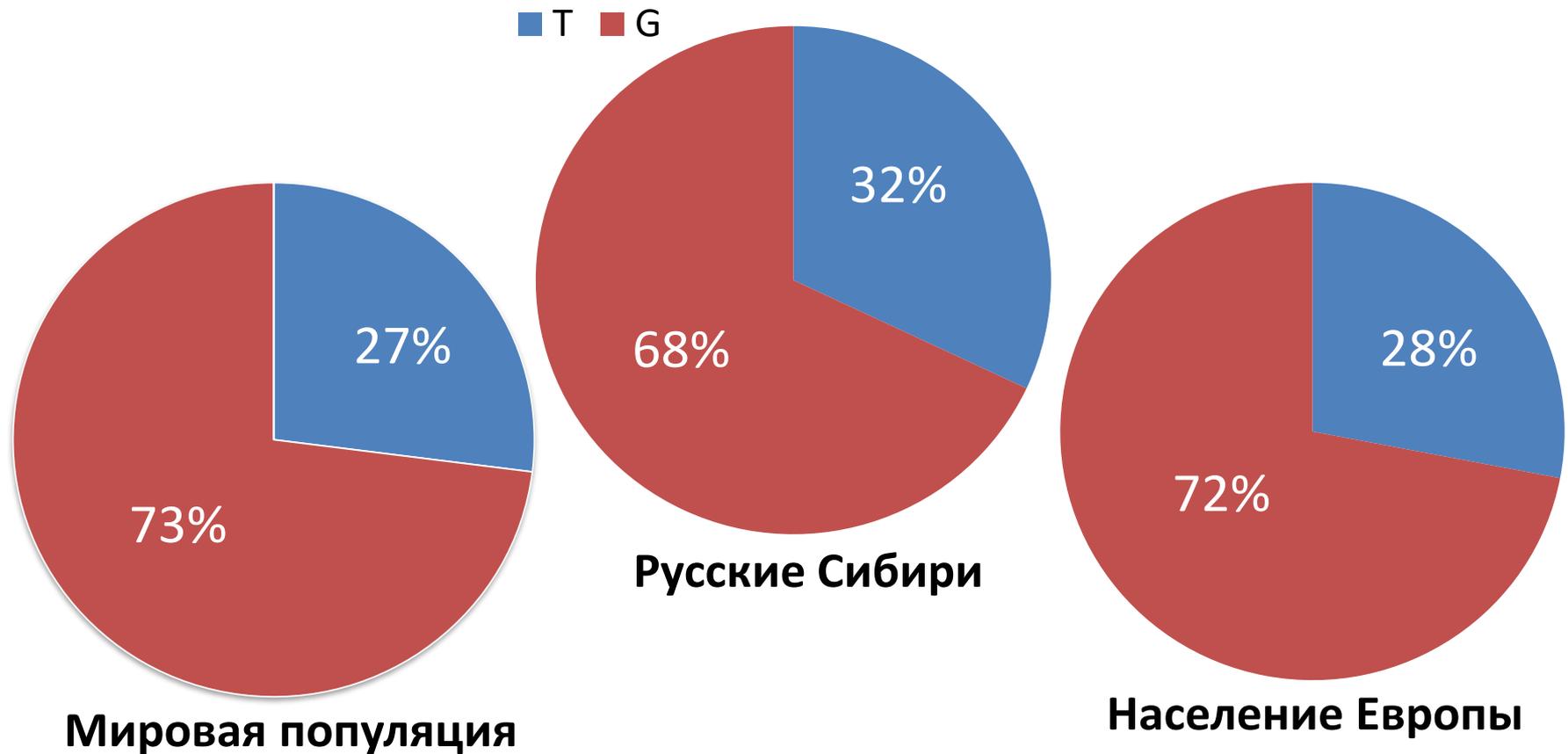
ДНК из образцов крови выделяли методом фенол-хлороформной экстракции, генотипирование проводили методом ПЦР в режиме реального времени. По результатам генотипирования рассчитывали генотипические, аллельные частоты. Соответствие наблюдаемого распределения генотипов ожидаемому оценивали при помощи критерия χ^2 -W. Для анализа распределения аллелей и генотипов использовали критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Метод	
Выделение ДНК	фенол-хлороформной экстракции
Генотипирование	ПЦР real-time
Расчет генотипических и аллельных частот	Программы SNPstat

*Статистически значимые различия - $p < 0,05$

Обследовано 145 пациентов с РС (ГАУЗ Кузбасская областная клиническая больница имени Беляева, Кемерово, Россия). В качестве группы сравнения привлечен популяционный контроль (n=96, жители г. Кемерово). К исследованию приглашалось русское население региона.

Частоты аллеля rs4588 G/T

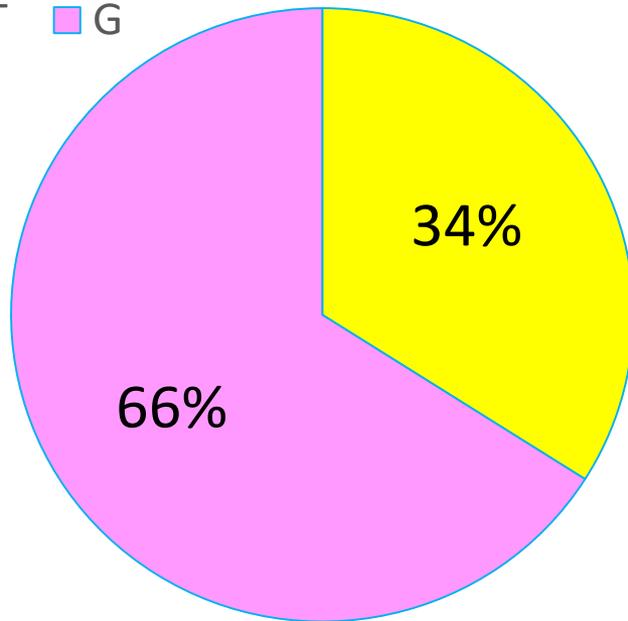


Аллельные частоты rs4588 гена GC у русских обладали незначительными особенностями

Сравнительное изучение частот аллелей по изученной панели полиморфных вариантов гена *GC*

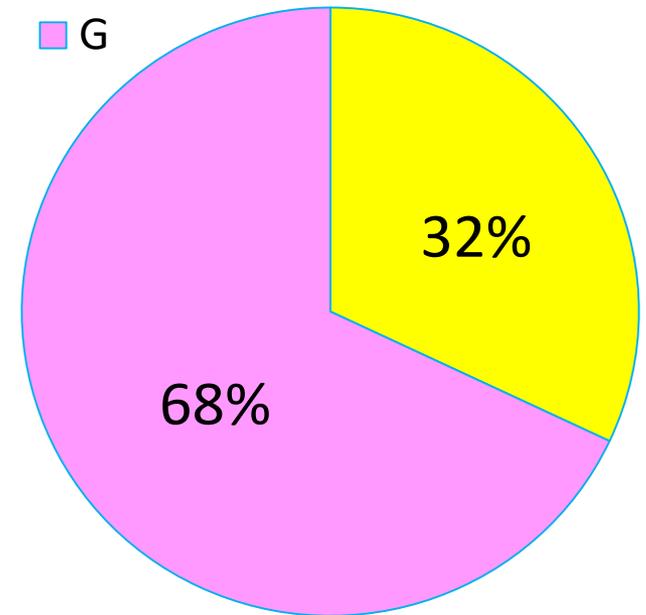
rs4588 G/T

■ T ■ G



Пациенты с РС

■ T ■ G

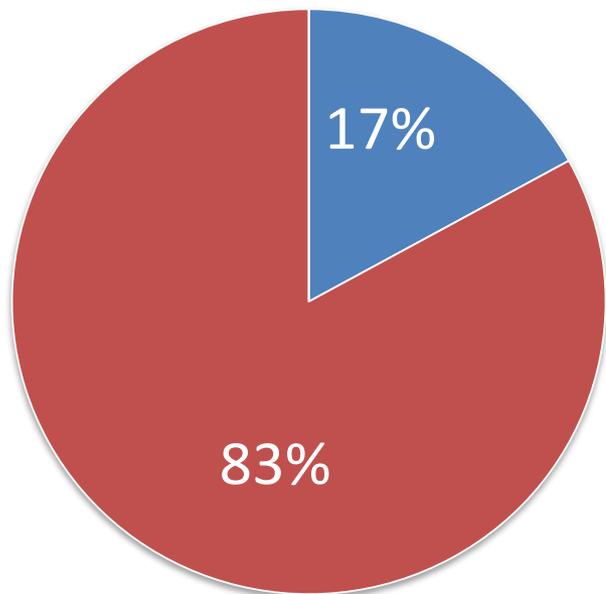


Русские Сибири

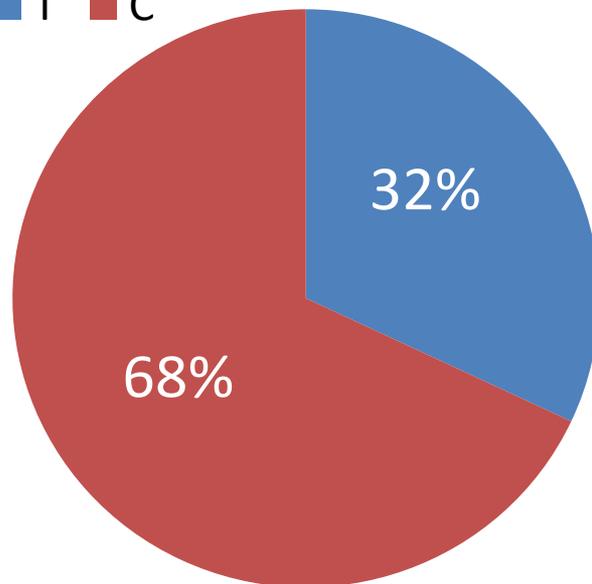
Анализ частот НЕ выявил значимых отличий популяционно-генетической структуры русских Сибири и пациентов с РС

Частоты аллеля rs3755967 C/T

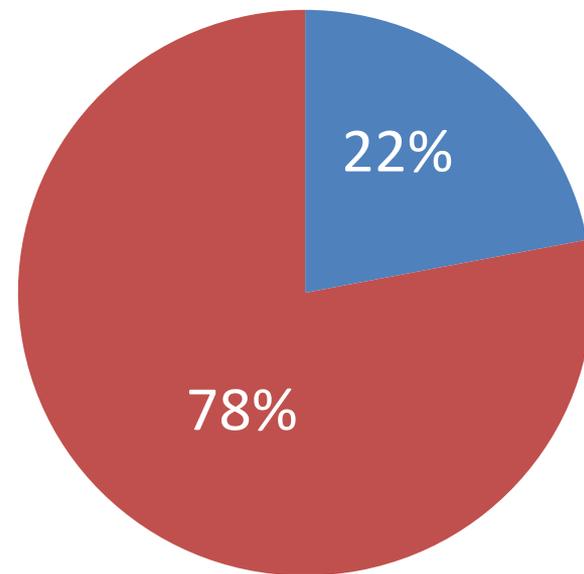
■ T ■ C



Мировая популяция



Русские Сибири

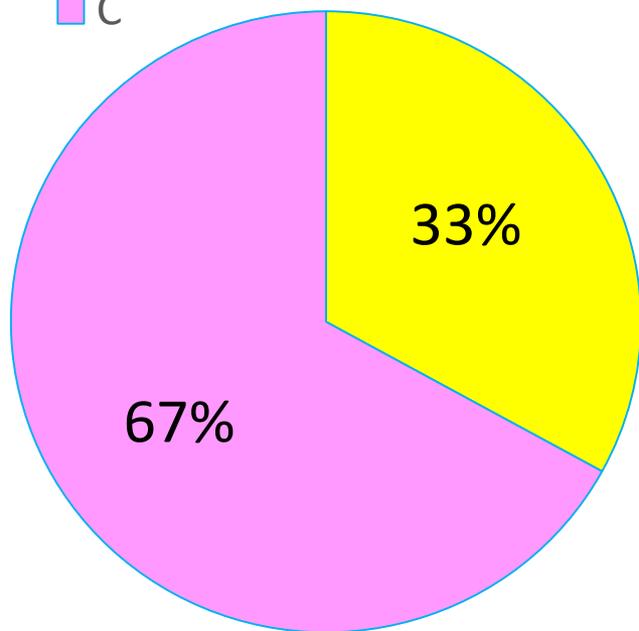


Население Европы

Аллельные частоты rs3755967 гена GC у русских обладали особенностями по сравнению с данными общемировыми и популяцией Европы

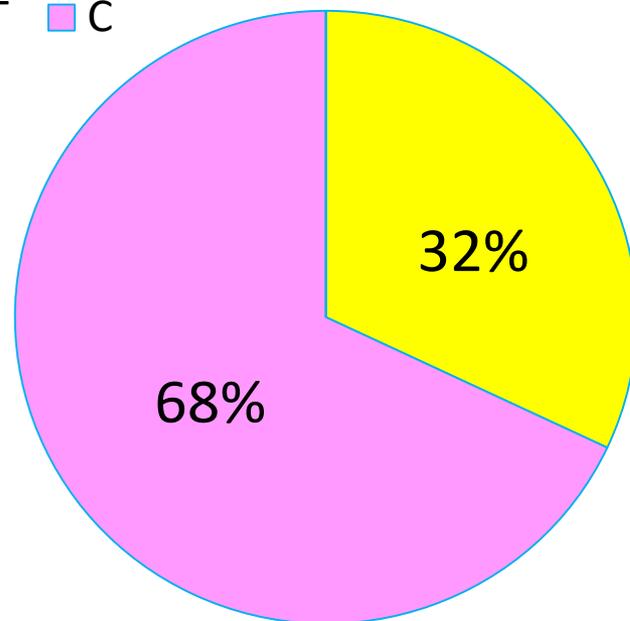
rs3755967 C/T

■ T ■ C



Пациенты с РС

■ T ■ C

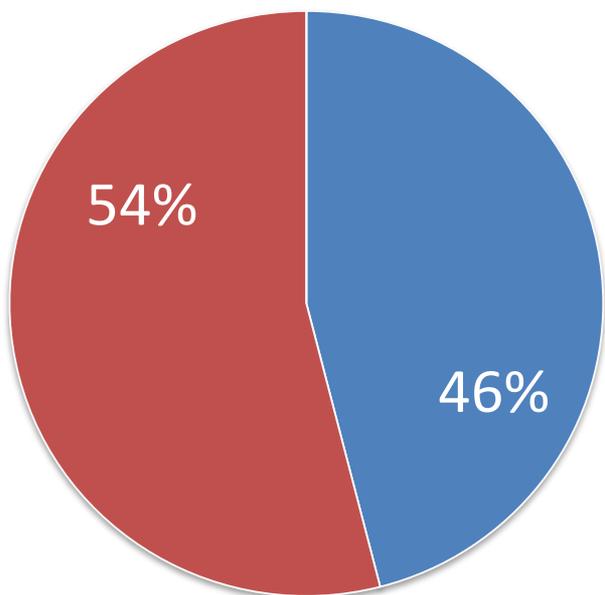


Русские Сибири

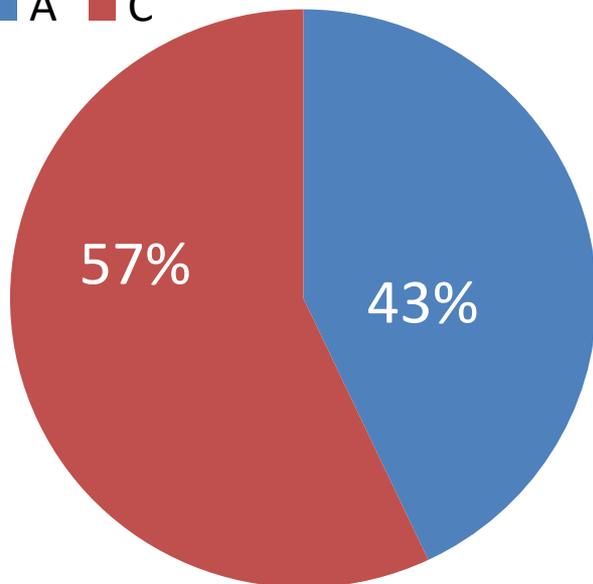
Анализ частот HE выявил значимых отличий популяционно-генетической структуры русских Сибири и пациентов с РС

Частоты аллеля rs7041 A/C

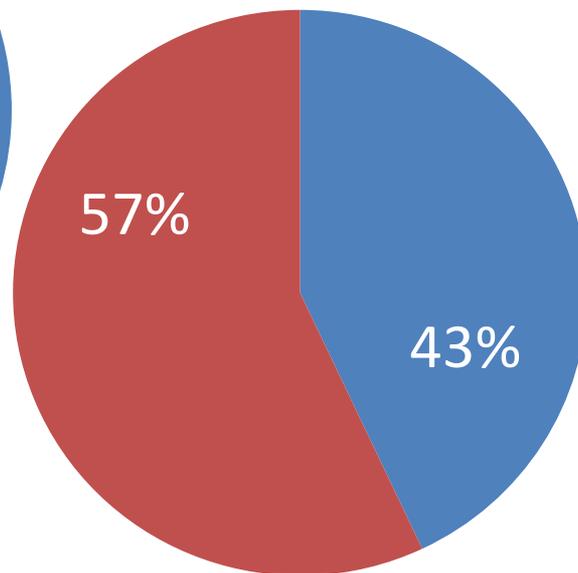
■ A ■ C



Мировая популяция



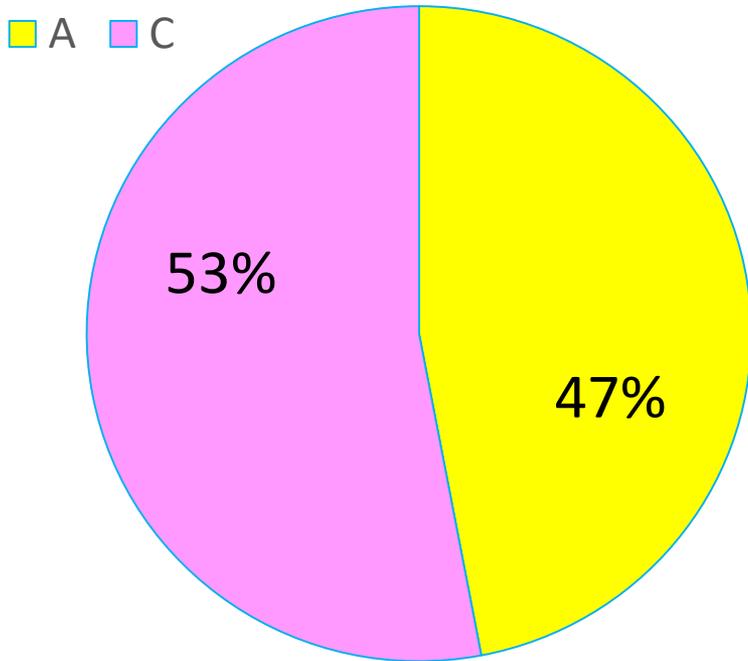
Русские Сибири



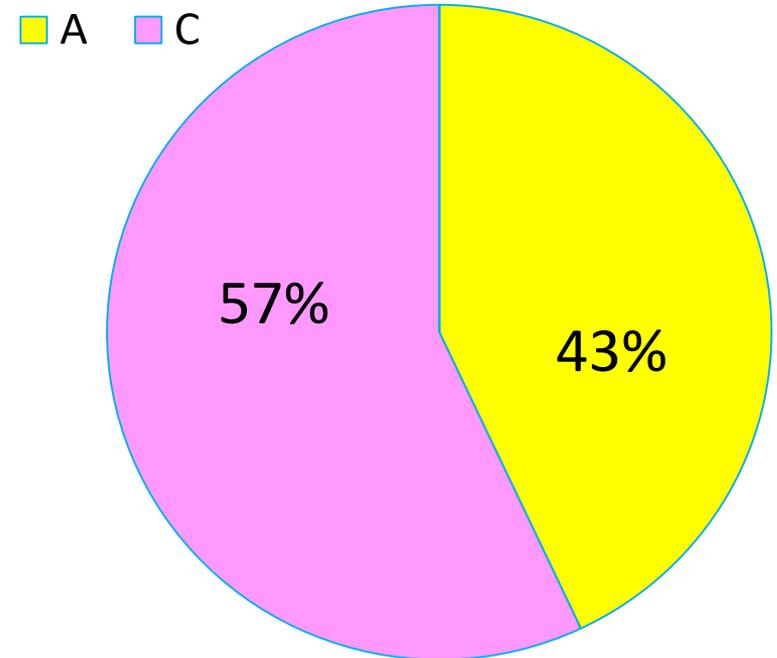
Население Европы

Анализ частот HE выявил своеобразие популяционно-генетической структуры русских Сибири в отношении частоты данного полиморфного варианта

rs7041 A/C



Пациенты с РС



Русские Сибири

Анализ частот HE выявил значимых отличий популяционно-генетической структуры русских Сибири и пациентов с РС

Практическая значимость

- Данная работа является начальным этапом исследования для последующего выявления вклада генетических факторов в предрасположенность и течение РС.

Выводы

- Исследование не выявило значимых отличий частот аллелей изученных полиморфных вариантов генов системы GC при РС.

- Планируется продолжение исследования – анализ генов рецепторов ретиноидов (*RXR*) и сигнального пути ядерного транскрипционного фактора-каппа В (*NF-κB*).
- *Также планируется формирование групп по степени манифестации, быстрой прогрессированию заболевания, отдельный подробный анализ каждого пациента.*

Нужно учитывать модели патогенеза, возраст, пол, объем выборки пациентов.

Спасибо за внимание!