Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150)
2015. Volume 5. Issue 2

ID: 2015-02-1212-A-5213 Краткое сообщение

Абросимова Ю.С., Барыльник Ю.Б., Бородулин В.Б., Бычков Е.Н., Паращенко А.Ф.

Изучение сочетания генотипов полиморфизмов APOE и APOJ у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России

Резюме

Исследование полиморфизма в генах-кандидатах в последние годы является ведущим подходом при изучении роли генетической составляющей в патогенезе мультифакториальных заболеваний человека. На основании полученных результатов можно предположить, что наличие в генотипе аллеля Т для изучаемого полиморфизма гена APOJ и присутствие аллели ε4 гена APOE обуславливает тенденцию к более ранним срокам начала БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, APOJ, APOE

Актуальность настоящего исследования определяется значительной распространенностью болезни Альцгеймера (БА). В большинстве экономически развитых стран на ее долю среди других причин деменции приходится от 50 до 70%. Исследование полиморфизма в генах-кандидатах в последние годы является ведущим подходом при изучении роли генетической составляющей в патогенезе мультифакториальных заболеваний человека [Lander E., Schork N.,1994].

Целью исследования было сравнительное изучение частоты встречаемости заявленных аллелей у пациентов, страдающих БА.

Материал и методы

Проведено исследование образцов ДНК 70 пациентов ДАТ (59 женщин и 11 мужчин) в возрасте от 52 до 78 лет, находящихся на лечении в 20, 21 психиатрических отделениях 2 ГКБ им. В.И. Разумовского и ОКПБ Святой Софии. Диагностика БА проводилась на основании критериев МКБ-10 (1994), в соответствии с которыми определялись сенильный (рубрика F00.1) и пресенильный (рубрика F00.0) типы БА (СДАТ и ДАТ соответственно).

В настоящее время разработаны и внедрены в клиническую медицину фармакогенетические анализы, позволяющие считывать и обрабатывать большие объемы биологической информации. В работе использовалась методика, разработанная в Институте молекулярной биологии им. В.А.Энгельгарда РАН, основанная на гибридизации в микроячейках биологического чипа. Технология анализа генетического полиморфизма предполагает предварительную мультиплексную амплификацию фрагментов ДНК с использованием флуоресцентно меченых праймеров и добавление меченого продукта на биочип, где происходит его гибридизация с иммобилизированными в геле зондами. Ячейки с иммобилизованными зондами на планшете располагаются рядами, каждая ячейка содержит уникальный зонд. Возможность изучения полиморфизма генов на чипах в ходе исследования предоставлена ООО «Геночип», г. Саратов.

Результаты и обсуждение

В проведенных исследованиях обнаружены следующие распределения полиморфизма генов APOE и APOJ. Наиболее хорошо изучен ген аполипопротеина Е (APOE). Активность белка APOE у человека определяется носительством одного из трех аллелей гена APOE: ε2 («дикий тип»), ε3 и ε4 [1, 4]. APOE (rs429358) с ДАТ – 70 % (полиморфизм был представлен по большей части гомозиготами по ε3/ε3 в 30% образцов, ε4/ε4 в 20% образцов, гетерозиготами ε3/ε4 составили 48%). Полиморфизм APOE (rs429358) пациентов с СДАТ был представлен по большей части гомозиготами по ε3/ε3 в 84% образцов, ε2/ε4 в 2% образцов, гетерозиготы ε2/ε3 составили 14%. Следует отметить, что гомозиготные варианты по ε4/ε4 отмечались только в группе пациентов с ДАТ и соответствовали пациенткам, у которых заболевание дебютировало раньше, чем у всех обследованных. Полученные данные согласуются с данными, что аллель ε2 обладает протективными свойствами и его наличие ассоциируется с пониженным риском БА и более поздним началом. В нашей работе гетерозиготы с ε2 встречались в очень небольшом количестве образцов, и все они соответствовали СДАТ.

Выявлен полиморфизм гена APOJ, маркера спорадических форм болезни Альцгеймера[1, 6]: APOJ (rs11136000) при ДАТ – 70% (С/С полиморфизм, т.е. «дикий» тип составил 45%, гетерозиготы С/Т составили 25% и гомозиготы по рецессивному типу – Т/Т – были представлены 30% от всего количества исследованных образцов). APOJ (rs11136000) при СДАТ: обнаружено, что полиморфизм данного гена составляет 68% (С/С полиморфизм, т.е. «дикий» тип составил 48%, гетерозиготы С/Т – 29% и гомозиготы Т/Т были представлены 23% от всего количества исследованных образцов). Продукт гена APOJ способствует, как полагают, защите нейронов при БА посредством удаления Aβ, предотвращения воспаления, подавления апоптоза нейронов и удаления погибших клеток [1, 2, 7]. В последнее время установлено, что полиморфизм гена APOJ (rs11136000) статистически значимо ассоциирован с риском развития БА [1, 3, 5]. Полиморфизмы С/Т и Т/Т указывают на ослабление функции данного гена. Таким образом, в группе пациентов с ДАТ, около 20% пациентов, имеющих следующий вариант генотипа образца: ApoE (ε4/ ε4); ApoJ (Т/Т) может быть отнесена к группе риска по раннему началу заболевания и темпам ухудшения когнитивных функций в силу усиления процессов апоптоза и активации процессов воспаления.

Выводы

На основании полученных результатов можно предположить, что наличие в генотипе аллеля Т для изучаемого полиморфизма гена APOJ и присутствие аллели ε4 гена APOE обуславливает тенденцию к более ранним срокам начала БА.

Литература

1. Низамутдинов И.И., Андреева Т.В., Степанов В.А. и др. Биочип для выявления генетических маркеров риска развития спорадической формы болезни Альцгеймера. *Молекулярная биология* 2013; 47(6): 949–958.

 © Bulletin of Medical Internet Conferences, 2015

2. Calero M., Rostagno A., Matsubara E., et al. Apolipoprotein J (cluster in) and Alzheimer's disease. *Microsc Res Tech* 2000; 50: 305–315.
3. Harold D., Abraham R., Hollingworth P., et al. Genomewide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1088–1093.
4. Holtzman D.M. In vivo effects of ApoE and clus terin on amyloidbeta metabolism and neuropathology. *J Mol Neurosci* 2004; 23: 247–254.
5. Lambert J.C., Heath S., Even G., et al. Genomewide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nat Genet* 2009; 41: 1094–1099.
6. Liang W.S., Reiman E.M., Valla J. Alzheimer's disease is associated with reduced expression of energy metabolism genes in posterior cingulate neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 4441–4446.
7. Nuutinen T., Suuronen T., Kyrylenko S., et al. Induction of clusterin/apoJ expres sion by histone deacetylase inhibitors in neural cells. *Neurochem Int* 2005; 47: 528–538.