

© Д. А. ЧИСТЯКОВ, К. В. САВОСТЬЯНОВ, 2001

УДК 616.441-006.5-06:616.441-008.61]-055.5/7-07(048.8)

Д. А. Чистяков, К. В. Савостьянов

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ДИФFUЗНОГО ТОКСИЧЕСКОГО ЗОБА

Государственный научный центр РФ "ГНИИгенетика" (дир. -член-корр. РАН В. Г. Дебабов)

Диффузный токсический зоб — ДТЗ (базедова болезнь) относится к аутоиммунным поражениям щитовидной железы. Это одно из наиболее распространенных аутоиммунных заболеваний, поражающее до 0,5% населения и по своей встречаемости опережающее даже сахарный диабет (СД) типа 1. ДТЗ болеют в основном женщины (в 9 раз чаще мужчин) [22]. Главным иммунологическим маркером данной патологии являются аутоантитела к рецептору тиреостимулирующего гормона (ТСГ). В крови больных также присутствуют иммуноглобулины, препятствующие связыванию тиреотропина, и антитела к различным тиреоцитарным белкам — тироглобулину, тиропероксидазе и др.

Важную роль в становлении и развитии ДТЗ играют генетические факторы. Ранее считали, что ДТЗ наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Более поздние исследования позволили изменить точку зрения в пользу аутосомно-доминантного пути наследования [14]; Скиллерн в 1972 г. впервые выдвинул предположение о полигенном характере развития ДТЗ [26]. В связи с быстрым накоплением в последние годы данных о структурной организации генома человека и описанием множества полиморфных маркеров стало возможным проведение более точного и тонкого молекулярно-генетического анализа наследственных заболеваний, включая и аутоиммунные болезни щитовидной железы.

Наиболее ранние генетические исследования ДТЗ посвящены поиску связи между ней и главным комплексом гистосовместимости (локус HLA), гены которого вовлечены в развитие СД типа 1, ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний. Такая связь была найдена у генов HLA-DR, причем аллель HLA-DR4 повышал, а аллель HLA-DR5, напротив, снижал риск развития патологии [19, 32]. У больных ДТЗ достоверно повышена частота аллелей DRB1*0304, DQB1*02, DQB1*0301/4 и DQA1*0501, а максимальный риск развития заболевания сцеплен с носительством гаплотипа DRB1*0304-DQB1*02-DQA1*0501 [12]. О вовлеченности локуса HLA в развитие ДТЗ также свидетельствуют результаты иммунизации мышей фибробластами с введенной в них ДНК генов HLA и ТСГ человека: у животных развивалось аутоиммунное поражение щитовидной железы, обладающее основными иммунологическими и гистологическими чертами ДТЗ [24]. По всей видимости, участие локуса HLA в патогенезе ДТЗ связано с нарушениями иммунотолерантности. Аберрантная экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости в клетках, синтезирующих нативный TSHR, может привести к появлению функциональ-

ных аутоантител к данному рецептору и индукции заболевания [24].

Связь с ДТЗ показана и для других генов, расположенных в локусе главного комплекса гистосовместимости, но не относящихся к классу HLA. Это семейство генов LMP, кодирующих субъединицы многофункциональной протеазы — сложного внутриклеточного фермента, осуществляющего процессинг антигенов, и TAP, продукты которых участвуют в транспорте процессированных антигенов к внешней клеточной мембране. В 60-м нуклеотиде гена LMP2 происходит мутация, ведущая к аминокислотной замене аргинина (R) на гистидин (H). У больных ДТЗ достоверно повышено содержание аллеля R и генотипа RH, а аллель R к тому же находится в неравновесном сцеплении с гаплотипом DRB1*0304-DQB1*02-DQA1*0501, являющимся важнейшим генетическим маркером риска ДТЗ [13]. Показано, что определенные аллели генов TAP1 и TAP2 связаны с повышенным (TAP1*0301 и TAP2*0101) либо со сниженным (TAP1*0301 и TAP1*0401) риском развития ДТЗ [21].

Накоплены многочисленные данные о роли гена CTLA4 в формировании аутоиммунных поражений щитовидной железы. Продукт данного гена участвует в активации Т-лимфоцитов. Молекулы эстеразы 4 появляются на внешней мембране активированных клеток после поверхностной презентации фрагментов антигенов. Таким образом, подобно продуктам генов HLA, молекулы CTLA4 участвуют в организации иммунного (и аутоиммунного) ответа. Ассоциативные исследования указывают на связь молекулярного варианта Т-клеточной эстеразы, несущего аланин в 17-м положении (аллель Ala17), с повышенным, а варианта с треонином-17 (аллель Thr17), напротив, со сниженным риском развития ДТЗ в ряде популяций [2, 9, 10, 33, 35]. Об участии гена CTLA4 в развитии ДТЗ свидетельствует и положительная ассоциация с патологией других полиморфных маркеров данного гена, а именно аллеля длиной 106 пар нуклеотидов (п. н.) динуклеотидного микросателлита в интроне 3 [16, 17].

По всей видимости, гены HLA и CTLA4, отождествленные как локусы предрасположенности к СД типа 1 IDDM1 и IDDM12 соответственно, на данный момент являются единственными общими генетическими маркерами СД типа 1 и ДТЗ. Во всяком случае анализ полиморфных маркеров других предрасполагающих к СД типа 1 локусов (IDDM4 и IDDM5) не выявил какой-либо их связи с ДТЗ [30]. Семейный анализ также не показал сцепления с заболеванием генов тироглобулина и тиропероксидазы [20], служащих антигенными детерминантами патологического аутоиммунного про-

цесса. гена тяжелой цепи иммуноглобулина [30], а также генов, связанных с метаболизмом эстрогенных гормонов (гены ARO, ESR1 и ESR2) [3].

Аутоиммунные поражения щитовидной железы нередко сопровождаются воспалительным процессом, поэтому в числе кандидатов на участие в развитии ДТЗ могут фигурировать гены, продукты которых являются медиаторами воспалительной реакции. Таковы, например, гены антагониста рецептора интерлейкина-1 (IL1RN) и γ -интерферона. В последнем обнаружен динуклеотидный микросателлит, содержащий 8 аллелей. У больных ДТЗ показано достоверное возрастание доли аллеля 5 на фоне значительного снижения содержания аллеля 3, причем накопление предрасполагающего аллеля 5 более выражено у пациентов, несущих маркер риска HLA DQA1*0501 [25]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о вовлеченности гена интерферона в развитие ДТЗ, но этот ген скорее играет вспомогательную роль в формировании патологии. Во 2-м интроне гена IL1RN расположен микросателлит, состоящий из множественных копий tandemных повторов длиной 86 п. н. и насчитывающий 5 аллелей [11]. У британских пациентов с ДТЗ было обнаружено повышенное содержание аллеля 2 длиной 240 п. н., тем не менее не связанное с уровнем противотиреоидных антител и другими биохимическими характеристиками заболевания [4]. Однако исследования в других популяциях не подтвердили ассоциации гена IL1RN с заболеванием [6, 28].

Семейный анализ с использованием панели высокополиморфных микросателлитных маркеров указал на наличие вокруг локуса D14S81 (хромосома 14q31) области генетической предрасположенности к ДТЗ [23, 30]. В этой области локализован ген рецептора ТСГ, для трех микросателлитов внутри 2-го и 7-го интронов которого показано неравновесное сцепление с базедовой болезнью, на прямую свидетельствующее о вкладе данного гена в генетическую предрасположенность к патологии [8]. Действительно, молекулы рецептора служат при ДТЗ главной мишенью для аутоантител [24]. В нуклеотиде 253 сегмента гена TSHR, кодирующего внеклеточный домен рецепторной молекулы, обнаружена мутация, приводящая к замене пролина на треонин в кодоне 52 (полиморфизм Pro52Thr) [27]. Исследования данного полиморфного участка на предмет связи с ДТЗ в разных популяциях дали противоречивые результаты. Положительная ассоциация выявлена у европеоидов США [5–7] и итальянцев [29], тогда как у венгров [15], британцев [18, 34] и китайцев Гонконга [1] показано отсутствие ассоциации. Вероятно, данный маркер не играет решающей роли в участии гена ТСГ в патогенезе ДТЗ и какая-либо другая мутация во внеклеточном домене вносит более весомый вклад в формирование аутоиммунного механизма ДТЗ.

Предпринятое недавно широкомасштабное геномное сканирование выявило существование еще двух (помимо области 14q31) локусов предрасположенности к ДТЗ. Это локусы на хромосомах 20q11.2 вокруг маркера D20S195 [31] и Xq21.33.-q22 [3], пока не отождествленные с конкретными генами.

Основными известными к настоящему моменту генетическими детерминантами АТ служат гены HLA, CTLA4 и TSG. Значительного вклада в предрасположенность к патологии можно ожидать от гена LMP2, но оценка этого вклада затруднена в связи с наличием неравновесного сцепления с определенными аллелями генов HLA класса II.

ЛИТЕРАТУРА

1. Allahabadia A., Heward J. M., Mijovic C. et al. // *Thyroid*. — 1998. — Vol. 8, N 9. — P. 777–780.
2. Awata T., Kurihara S., Iitaka M. et al. // *Diabetes*. — 1998. — Vol. 47, N 1. — P. 128–129.
3. Barbesino G., Tomer Y., Concepcion E. S. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 83, N 9. — P. 3290–3295.
4. Blakemore A. I., Watson P. F., Weetman A. P., Duff G. W. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 80, N 1. — P. 111–115.
5. Cuddihy R. M., Bahn R. S., Schaid D. S. // *Thyroid*. — 1995. — Vol. 5, N 2. — P. 89–95.
6. Cuddihy R. M., Bahn R. S. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 81, N 12. — P. 4476–4478.
7. Cuddihy R. M., Schaid D. S., Bahn R. S. // *Thyroid*. — 1996. — Vol. 6, N 4. — P. 261–265.
8. De Roux N., Misrahi M., Chatelain N. et al. // *Mol. Cell. Endocrinol.* — 1996. — Vol. 117, N 2. — P. 253–256.
9. Donner H., Rau H., Walfish P. G. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 82, N 1. — P. 143–146.
10. Donner H., Braun J., Seidl C. et al. // *Ibid.* — N 12. — P. 4130–4132.
11. Duff G. W. // *Hum. Genet.* — 1993. — Vol. 91, N 4. — P. 403–404.
12. Heward J. M., Allahabadia A., Daykin J. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 82, N 10. — P. 3394–3397.
13. Heward J. M., Allahabadia A., Sheppard M. C. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 51, N 1. — P. 115–118.
14. Hollingsworth D. R., Mabry C. C., Eckerd J. M. // *J. Pediatr.* — 1972. — Vol. 81, N 3. — P. 446–459.
15. Kaczur V., Szalai C., Falus A. et al. // *Orv. Hetil.* — 1997. — Vol. 138, N 12. — P. 1625–1628.
16. Kemp E. H., Aijian R. A., Husebye E. S. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 49, N 5. — P. 609–613.
17. Kotsa K. D., Watson P. F., Weetman A. P. // *Ibid.* — 1997. — Vol. 46, N 5. — P. 551–554.
18. Kotsa K. D., Watson P. F., Weetman A. P. // *Thyroid*. — 1997. — Vol. 7, N 1. — P. 31–33.
19. Payami H., Joe S., Farid N. R. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1989. — Vol. 45, N 4. — P. 541–546.
20. Pirro M. T., De Filippis V., Di Cerbo A. // *Thyroid*. — 1995. — Vol. 5, N 6. — P. 461–464.
21. Rau H., Nicolay A., Usadel K. H. et al. // *Tissue Antigens*. — 1997. — Vol. 49, N 1. — P. 16–22.
22. Roth C., Scortecca M., Stubbe P. et al. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabet.* — 1997. — Vol. 105. — Suppl. 4. — P. 66–69.
23. Sale M. M., Akamizu T., Howard T. D. et al. // *Proc. Assoc. Am. Physcns.* — 1997. — Vol. 109, N 5. — P. 453–461.
24. Shimojo N., Kohno Y., Yamaguchi K.-I. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* — 1996. — Vol. 93, N 20. — P. 11074–11079.
25. Siegmund T., Usadel K. H., Donner H. et al. // *Thyroid*. — 1998. — Vol. 8, N 11. — P. 1013–1017.
26. Skillern P. G. // *Mayo Clin. Proc.* — 1972. — Vol. 47, N 11. — P. 848–849.
27. Sunthornthevarakul T., Hayashi Y., Refetoff S. // *Thyroid*. — 1994. — Vol. 4, N 2. — P. 147–149.
28. Tarlow J. K., Blakemore A. I., Lennard A. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 138, N 5. — P. 686–690.
29. Tassi V., Scarnecchia L., Di Cerbo A. et al. // *J. Mol. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 15, N 3. — P. 267–272.
30. Tomer Y., Barbesino G., Keddache M. et al. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 82, N 5. — P. 1645–1648.
31. Tomer Y., Barbesino G., Greenberg D. A. et al. // *Am. J. Hum. Genet.* — 1998. — Vol. 63, N 6. — P. 1749–1756.
32. Uno H., Sasazuki T., Tamai H., Matsumoto H. // *Nature*. — 1981. — Vol. 292, N 5825. — P. 768–770.
33. Vaidya B., Imrie H., Perros P. et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 1999. — Vol. 8, N 7. — P. 1195–1199.
34. Watson P. F. // *J. Clin. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 80, N 3. — P. 1032–1035.
35. Yanagawa T., Yoshida Y., Saito Y. et al. // *Ibid.* — N 1. — P. 41–45.

Поступила 13.10.99