

Молекулярно-генетические детерминанты атопического дерматита (данные полногеномных исследований)

© Т.М. БЕЛЯЕВА, И.В. ПОНОМАРЕНКО, М.И. ЧУРНОСОВ

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Приведен анализ результатов 11 полногеномных исследований атопического дерматита (АД) различными научными коллективами, выявивших более 100 GWAS-значимых полиморфных локусов, вовлеченных в формирование заболевания. Следует отметить, что, во-первых, все эти исследования АД выполнены за рубежом на выборках из различных зарубежных популяций. Выборки из российских популяций в эти исследования не включены, поэтому можно констатировать, что к настоящему времени полногеномные исследования АД в популяциях России не проводились. Во-вторых, лишь небольшое количество GWAS-значимых для АД полиморфных локусов реплицированы в различных популяциях на полногеномном уровне. В-третьих, обращает на себя внимание то, что с увеличением объема выборок больных и лиц контроля, включенных в полногеномные исследования (как правило, каждое последующее полногеномное исследование выполняется на более многочисленной выборке, чем предыдущее), количество GWAS-значимых локусов будет расти. В-четвертых, важный вклад в формирование подверженности к развитию АД, по данным полногеномных исследований, вносят мутации в гене филаггрина, не только связанные с потерей функции (loss-of-function variants) (например, rs61816761 — R501X), но и полиморфные локусы в этом гене (синонимические мутации), не связанные с аминокислотными заменами в белке филаггрина и, соответственно, не приводящие изначально к нарушению его функции.

Ключевые слова: атопический дерматит, GWAS-исследования, гены-кандидаты.

Беляева Т.М. — <https://orcid.org/0000-0002-2026-4359>

Пономаренко И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>

Чурносков М.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Автор, ответственный за переписку: Чурносков М.И. — e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Беляева Т.М., Пономаренко И.В., Чурносков М.И. Молекулярно-генетические детерминанты атопического дерматита (данные полногеномных исследований). *Клиническая дерматология и венерология*. 2020;19(5):615–621. <https://doi.org/10.17116/klinderma202019051615>

Molecular-genetic determinants of atopic dermatitis (data from genome-wide studies)

© Т.М. BELYAEVA, I.V. PONOMARENKO, M.I. CHURNOSOV

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

ABSTRACT

The analysis of the results of 11 genome-wide studies of atopic dermatitis (AD) by various research teams, which revealed more than 100 GWAS-significant polymorphic loci involved in the formation of the disease, is presented. It should be noted that, firstly, all these studies of AD were carried out abroad on samples from various foreign populations. Samples from Russian populations were not included in these studies; therefore, it can be stated that to date, genome-wide studies of AD in Russian populations have not been carried out. Second, only a small number of GWAS-significant polymorphic loci for AD are replicated in different populations at the genome-wide level. Third, it is noteworthy that with an increase in the sample size of patients and control persons included in genome-wide studies, and, as a rule, each subsequent genome-wide study is performed on a larger sample than the previous one, the number of GWAS-significant loci will increase... Fourth, an important contribution to the formation of susceptibility to the development of AD, according to genome-wide studies, is made by mutations in the filaggrin gene, not only associated with loss-of-function variants (for example, rs61816761 — R501X), but also by polymorphic loci in this gene (synonymous mutations) that are not associated with amino acid substitutions in the filaggrin protein and, accordingly, do not initially lead to a violation of its function.

Keywords: atopic dermatitis, GWAS studies, candidate genes.

Belyaeva T.M. — <https://orcid.org/0000-0002-2026-4359>

Ponomarenko I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>

Churnosov M.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Corresponding author: Churnosov M.I. — e-mail: churnosov@bsu.edu.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Belyaeva T.M., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Molecular-genetic determinants of atopic dermatitis (data from genome-wide studies). *Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology = Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya*. 2020;19(5):615–621. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/klinderma202019051615>

Атопический дерматит (АД) — воспалительное заболевание кожи, характеризующее зудом, хроническим рецидивирующим течением и возрастными особенностями локализации и морфологии очагов поражения [1]. Распространенность АД среди населения мира составляет 10–20% [2, 3]. При этом встречаемость АД в странах Западной Европы выше, чем в странах Восточной Европы, Африки, Центральной Азии и Китае [4]. Заболевание оказывает серьезное негативное влияние на качество жизни больных [5]. АД распространен у 10–20% детей, нередко манифестирует в раннем детстве, причем до 45% всех случаев заболевания проявляется в первые 6 мес жизни [6]. Согласно данным литературы [7], в США общие экономические затраты на лечение АД составляют более 4,2 млрд долл. в год.

АД является мультифакторным заболеванием, в патогенезе которого важную роль играет наследственная детерминированность, приводящая к нарушению состояния кожного барьера, дефектам иммунной системы (стимуляция Th2-клеток с последующей гиперпродукцией IgE), гиперчувствительности к аллергенам и неспецифическим раздражителям, колонизации патогенными микроорганизмами (*Staphylococcus aureus*, *Malassezia furfur*), а также к дисбалансу вегетативной нервной системы с повышением продукции медиаторов воспаления [1, 4, 8]. Близнецовые и семейные исследования свидетельствуют о существенной роли наследственных факторов (72–90%) в формировании АД [9]. АД развивается у 80% детей, оба родителя которых страдают этим заболеванием, и более чем у 50% детей в случае, если болен только один родитель, при этом риск развития заболевания увеличивается в 1,5 раза, если больна мать [1].

Изучению молекулярно-генетических основ АД посвящено большое количество работ [10–25]. Активно проводится поиск генетических детерминант заболевания с использованием методов полногеномного анализа ассоциаций (GWAS). К февралю 2020 г., согласно данным GWAS-каталога (https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_0000274), в мире различными научными коллективами проведено 11 полногеномных исследований АД (в зарубежных источниках литературы синонимом термина «атопический дерматит» является термин «атопическая экзема» (OMIM 603165) [18, 26]), в результате которых выявлено более 100 GWAS-значимых полиморфных локусов, вовлеченных в формирование заболевания [12–24].

Первое GWAS исследование АД выполнено J. Esparza-Gordillo и соавт. (2009) на выборке европейского происхождения из 939 больных и 975 лиц контрольной группы, а также 270 «нуклеарных» семей с двумя пораженными sibсами. Полученные результаты подтверждены в репликативном исследовании (рассмотрены 2 независимые выборки с общей

численностью 2637 больных и 3957 лиц контроля). Установлена статистически значимая для полногеномного уровня ($p=7,6\cdot 10^{-10}$) ассоциация аллеля А полиморфизма rs7927894, расположенного в регионе гена *C11orf30* (11q13.5) с заболеванием. Показано, что у гомозигот по аллелю А полиморфизма rs7927894 (генотип АА) риск развития АД в 1,47 раза выше, чем у индивидуумов, не являющихся носителями данного генетического варианта.

Следующее полногеномное исследование АД выполнено научным коллективом L. Sun и соавт. (2011) в китайской популяции (этническая группа Han). Выборка для исследования включила 1012 больных АД и 1362 индивидуума контрольной группы. Репликативное исследование проведено как на выборке из китайской популяции (3624 пациента с АД и 12 197 индивидуумов контроля), так и на выборке из европейской популяции (1806 больных и 3256 лиц контрольной группы из Германии). Для населения Китая установлены статистически значимые ассоциации с развитием АД двух новых локусов, расположенных в регионах 5q22.1 (rs7701890 *TMEM232/SLC25A46*, $p=3,15\cdot 10^{-9}$, OR 1,24) и 20q13.33 (rs6010620 *TNFRSF6B/ZGPAT*, $p=3,0\cdot 10^{-8}$, OR 1,17), а также подтверждена статистически значимая роль в развитии заболевания ранее установленного полиморфизма, локализованного в регионе 1q21,3 (rs3126085 *FLG*, $p=5,90\cdot 10^{-12}$, OR 0,82). Наряду с этим продемонстрирована связь с формированием АД в немецкой популяции полиморфного локуса из региона 20q13.33 (rs6010620, $p=2,87\cdot 10^{-5}$, OR 1,25).

В 2011 г. L. Paternoster и соавт. представили результаты метаанализа GWAS-данных, полученных в выборке из 5606 больных АД и 20 565 лиц контрольной группы из 16 популяционных когорт европейского происхождения. Проведено также репликативное исследование 10 наиболее значимых полиморфных маркеров в выборке из 5419 больных АД и 19 833 индивидуумов контрольной группы. В результате авторы выявили 3 новых полиморфных локуса, ассоциированных с развитием заболевания: rs479844 гена *OVOLI*, расположенный в регионе 11q13.1 (OR 0,88, $p=1,1\cdot 10^{-13}$), rs2164983 гена *ACTL9*, локализованный в регионе 19p13.2 (OR 1,16, $p=7,1\cdot 10^{-9}$) и rs2897442 гена *KIF3A*, расположенный в регионе 5q31,1 (OR 1,11, $p=3,8\cdot 10^{-8}$). Помимо этого, реплицированы полиморфные маркеры, продемонстрировавшие статистически значимые ассоциации с формированием АД, в ранее проведенных полногеномных исследованиях: rs7927894 (11q13.5, $p=0,008$) [12] и rs6010620 (20q13.3, $p=0,002$) [13].

В следующей работе L. Paternoster и соавт. (2015) провели мультиэтнический метаанализ GWAS-данных (проанализировано более 15 млн полиморфных вариантов) в выборке из 21 399 больных АД и 95 464 лиц контроля (выборка сформирована из индивидуумов европейского, африканского, япон-

ского и латиноамериканского происхождения). Репликативное исследование выполнено на выборке из 32 059 больных АД и 228 628 индивидуумов контрольной группы. Выявлено 10 новых локусов генов-кандидатов, вовлеченных в развитие заболевания: rs203825514 *PPP2R3C* (q13.2, $p=1,8 \cdot 10^{-10}$), rs7127307 *ETS1* (11q24.3, $p=3,9 \cdot 10^{-10}$), rs7512552 *C1orf51/MRPS21* (1q21.2, $p=9,1 \cdot 10^{-10}$), rs6473227 *MIR5708/ZBTB10* (8q21.13, $p=1,4 \cdot 10^{-9}$), rs6602364 *IL15RA/IL2RA* (10p15.1, $p=1,5 \cdot 10^{-9}$), rs10214237 *IL7R/CAPSL* (5p13.2, $p=2,9 \cdot 10^{-8}$), rs10199605 *LINC00299* (2p25.1, $p=3,4 \cdot 10^{-8}$), rs4643526 *PUS10* (2p16.1, $p=3,5 \cdot 10^{-8}$), rs12951971 *STAT3* (17q21.2, $p=4,1 \cdot 10^{-8}$), rs7625909 *SFMBT1/RFT1* (3p21.1, $p=4,9 \cdot 10^{-8}$).

В 2012 г. Т. Hirota и соавт. опубликовали работу, в которой представлены результаты GWAS-исследования АД среди населения Японии на выборке из 3 328 больных и 14 992 индивидуумов контрольной группы. Авторы установили 8 новых локусов, связанных с развитием АД, расположенных в регионе генов *IL1RL1-IL18R1-IL18RAP* ($p=8,36 \cdot 10^{-18}$), главного комплекса гистосовместимости (*MHC*) ($p=8,38 \cdot 10^{-20}$), *OR10A3-NLRP10* ($p=1,54 \cdot 10^{-22}$), *GLB1* ($p=2,77 \cdot 10^{-16}$), *CCDC80* ($p=1,56 \cdot 10^{-19}$), *CARD11* ($p=7,83 \cdot 10^{-9}$), *ZNF365* ($p=5,85 \cdot 10^{-20}$) и *CYP24A1-PFDN4* ($p=1,65 \cdot 10^{-8}$). В работе также были подтверждены ассоциации с АД 7 локусов, находящихся в области генов *FLG*, *C11orf30*, *TMEM232-SLC25A46*, *TNFRSF6B-ZGPAT*, *OVOL1*, *ACTL9* и *KIF3A-IL13*, вовлеченность которых в развитие заболевания впервые установлена в ранее проведенных исследованиях J. Esparza-Gordillo и соавт. (2009), L. Sun и соавт. (2011) и L. Paternoster и соавт. (2011).

В работе S. Weidinger и соавт. (2013) получены результаты полногеномного исследования АД у детей. Выборка для исследования составила 1563 больных и 4054 индивидуумов контроля европеоидного происхождения. Репликативное исследование проведено на выборке из 2286 пациентов с АД и 3160 индивидуумов контроля. Показаны ассоциации на полногеномном уровне значимости с развитием АД 4 полиморфных локусов, расположенных в области генов комплекса эпидермальной дифференцировки (*EDC*) (хромосома 1), *LRRC32* (хромосома 11), *RAD50/IL13* (хромосома 5) и главного комплекса гистосовместимости (*MHC*) (хромосома 6).

Интересные данные представлены в работе Н. Vaurecht и соавт. (2015), посвященной полногеномному исследованию 2 наиболее распространенных кожных заболеваний — АД и псориаза. Выборка для исследования включила 2115 больных АД, 4212 пациентов с псориазом и 11 834 индивидуума контрольной группы (европеоидного происхождения). Установлены как «общие» GWAS-значимые полиморфные локусы для АД и псориаза (например, полиморфизм rs77199844 (del) ассоциирован с развитием и АД (OR 2,01; 95% ДИ 1,72–2,35), и пси-

риазу (OR 1,16; 95% ДИ 1,01–1,33)), так и разнонаправленные ассоциации одних и тех же полиморфных локусов генов-кандидатов с развитием АД и псориаза — выявлено 6 полиморфных локусов из 25 GWAS-значимых для полиморфизма (так, например, полиморфизм rs4363385 является фактором риска для АД (OR 1,23; 95% ДИ 1,15–1,32) и протективным фактором для псориаза (OR 0,89; 95% ДИ 0,85–0,94)). Следует также отметить, что ряд полиморфных локусов были GWAS-значимыми для одного заболевания и не были ассоциированы с другим заболеванием (например, полиморфизм rs471144 является фактором риска для АД (OR 1,54; 95% ДИ 1,37–1,73) и не ассоциирован с развитием псориаза (OR 1,03; 95% ДИ 0,94–1,14), наоборот, полиморфизм rs77614545 (del) определяет повышенный риск развития псориаза (OR 1,21; 95% ДИ 1,15–1,28), но не связан с формированием АД (OR 0,99; 95% ДИ 0,92–1,07)). В работе Н. Vaurecht и соавт. (2015) дополнительно проведен анализ ассоциаций полиморфных локусов, сильно сцепленных с известными мутациями в гене *FLG*, связанными с потерей функции филагрина, в выборке из 2865 больных АД и 5540 индивидуумов контроля. Рассматривались гапоблоки (все авторы выявили 7 гапоблоков) в регионе следующих 4 мутаций в гене филагрина (1q21.3): p.Arg501* (c.1501C>T), p.Ser761Cysfs*36 (c.2282_2285del), p.Arg2447* (c.7339C>T), и p.Ser3247* (c.9740C>A) (R501X, 2282del4, R2447X и S3247X соответственно). Полученные результаты также свидетельствуют о различных, в том числе и о разнонаправленных, ассоциациях полиморфных локусов, сильно сцепленных с известными мутациями в гене филагрина (loss-of-function variants) при АД и псориазе. Так, полиморфизм rs12144049 ассоциирован с развитием АД (OR 1,53; 95% ДИ 1,42–1,64) и не значим для псориаза (OR 0,98; 95% ДИ 0,92–1,03), наоборот, полиморфизм rs1581803 связан с развитием псориаза (OR 1,22; 95% ДИ 1,16–1,30) и не вовлечен в формирование АД (OR 0,97; 95% ДИ 0,90–1,04). Два полиморфных локуса в гене филагрина — rs12130219 и rs35722864 — демонстрируют разнонаправленные ассоциации с развитием АД и псориаза: полиморфизм rs12130219 является фактором риска для псориаза (OR 1,15; 95% ДИ 1,09–1,22) и имеет протективное значение для АД (OR 0,66; 95% ДИ 0,60–0,73), кроме того, полиморфизм rs35722864 повышает риск развития псориаза (OR 1,13; 95% ДИ 1,07–1,20) и оказывает протективное влияние на формирование АД (OR 0,81; 95% ДИ 0,75–0,88). На основании полученных данных авторы делают вывод, что АД и псориаз имеют различные генетические механизмы с противоположными эффектами полиморфных локусов генов-кандидатов, вовлеченных в общие для этих двух изучаемых заболеваний биологические пути, определяющие дифференцировку эпидермиса и иммунный ответ.

В работе Н. Schaarschmidt и соавт. (2015) представлены данные GWAS-исследования более 1,6 млн генетических маркеров у 924 больных АД и 5506 лиц контроля из немецкой популяции. Для репликативного исследования была сформирована выборка из 1383 больных и 1728 индивидуумов контроля. Показаны ассоциации на полногеномном уровне значимости $p < 5 \cdot 10^{-7}$ с развитием АД 5 полиморфных локусов: rs12144049 *EDC*, rs6720763 *XIRP2*, rs3091307 *RAD50/IL13/KIF3A*, rs10738626 *DMRTA1*, rs1665050 *RNF111*.

Данные по GWAS-исследованию АД в корейской популяции опубликованы К. Kim и соавт. в 2015 г. Работа выполнена на выборке из 246 больных детей и 551 индивидуума контрольной группы. Авторы установили ассоциации с развитием заболевания на полногеномном уровне значимости $p < 2,0 \cdot 10^{-8}$ полиморфного локуса rs9540294 (13q21.31). Показаны также ассоциации с развитием АД на уровне статистической значимости $p < 1 \cdot 10^{-6}$ еще 13 SNPs, расположенных в регионе GWAS-значимого полиморфизма (13q21.31) и 39 SNPs, локализованных в 4 других регионах различных хромосом: 2p24.3 (*NBAS*), 6q22.33 (*THEMIS*), 10p14 (*GATA3-CELF2*) и 15q24.3 (*SCAPER*).

I. Marenholz и соавт. (2015) провели метаанализ GWAS-данных на выборке из 2428 больных детей, страдающих АД и бронхиальной астмой, и 17 034 лиц контрольной группы из 12 популяций (индивидуумы европеоидного происхождения). Установлено 2 новых SNPs, специфичных для данной комбинации фенотипов: rs9357733, расположенный в регионе гена *EFHC1* (6p12.3) (OR 1,27; $p = 2,1 \cdot 10^{-8}$) и rs993226, локализованный в регионе генов *TMT2* и *SLC6A15* (12q21.3) (OR 1,58; $p = 5,3 \cdot 10^{-9}$). В этой работе также подтверждена на полногеномном уровне значимости вовлеченность в развитие сочетания АД и бронхиальной астмы полиморфных локусов уже «известных» генов-кандидатов: *FLG* (rs12081541, 1q21.3), *IL4/KIF3A* (rs17690965, 5q31.1), *AP5B1/OVOL1* (rs479844, 11q13.1), *C11orf30/LRRC32* (rs2155219, 11q13.5) и *IKZF3* (rs10445308, 17q21).

В 2019 г. Å. Johansson и соавт. представили результаты полномасштабного GWAS-исследования трех заболеваний — АД, астмы и сенной лихорадки. Исследование проведено на многочисленной выборке, включающей 346 545 индивидуумов европеоидного происхождения из Британского биобанка (9578 больных АД, 229 19 больных сенной лихорадкой, 51 645 больных астмой, 102 862 больных с сочетанием АД и сенной лихорадки, 130 865 — с сочетанием АД, сенной лихорадки и астмы, 294 477 лиц — контрольная группа). Ученые идентифицировали 141 локус, вовлеченный в развитие исследуемых заболеваний и их сочетаний ($p < 3 \cdot 10^{-8}$), из которых 41 SNP впервые выявлены. Продемонстрировано, что большинство GWAS-значимых локусов ассоциированы с раз-

личными комбинациями исследуемых фенотипов (АД/астма/сенная лихорадка). При этом установлено, что 20 полиморфных локусов проявляли наиболее значимые эффекты для сочетания АД и сенной лихорадки по сравнению с АД, тогда как 26 SNPs были наиболее значимыми для астмы при сравнении с сочетанием АД и сенной лихорадки. Показано, что 4 «новых» GWAS-значимых локуса, локализованных в регионах генов *TNFRSF8*, *MYRF*, *TSPAN8* и *BHMG1*, находятся в неравновесии по сцеплению ($r^2 > 0,8$) с полиморфизмами, определяющими несинонимические замены в кодируемых полипептидах.

Таким образом, резюмируя представленные данные литературы, можно заключить, что к февралю 2020 г. в мире различными научными коллективами проведено 11 полногеномных исследований (GWAS) АД, в результате которых выявлено более 100 GWAS-значимых полиморфных локусов, вовлеченных в формирование заболевания (табл. 1). При этом следует отметить, что, во-первых, все 11 полногеномных исследований АД выполнены за рубежом на выборке из различных зарубежных популяций. Выборки из российских популяций в эти исследования не включались. Следовательно, можно констатировать, что до сих пор полногеномные исследования АД в популяциях России не проводились. Во-вторых, лишь небольшое количество GWAS-значимых для АД полиморфных локусов реплицированы в различных популяциях на полногеномном уровне (см. табл. 1). Так, например, GWAS-значимый полиморфизм rs1295686 (5q31.1) ассоциирован с развитием АД по данным 3 различных исследований [16–18], а для полиморфного локуса rs2212434 (11q13.5) ассоциации с формированием заболевания выявлены в 2 исследованиях [15, 18].

Большинство полиморфных локусов, продемонстрировавших ассоциации с развитием АД на полногеномном уровне, нуждаются в подтверждении их значимости для формирования данного заболевания в дополнительных (репликативных) исследованиях в других популяциях, в том числе и в различных популяциях России. Так как различные этнотерриториальные группы народонаселения, сформировавшиеся из разных этнических субстратов, и проживающие в разных климато-географических условиях, имеющие различный культурный уклад, традиции, образ жизни и т. д., будут различаться как «своеобразием» генетических характеристик (и в том числе по генам-кандидатам, определяющим предрасположенность к развитию АД), так и особенностями средовых факторов риска развития АД, характерных для каждой этнотерриториальной группы населения. В-третьих, обращает на себя внимание то, что с увеличением объема выборок больных и контроля, включенных в полногеномные исследования, а, как правило, каждое последующее полногеномное исследование выполняет-

Таблица 1. Характеристика полногеномных исследований (GWAS) АД (по данным GWAS-каталога на февраль 2020 г.) (https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_0000274)

Table 1. Characteristics of genome-wide studies (GWAS) of AD (according to the GWAS catalog as of February 2020) (https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_0000274)

№	Выборка		Популяция	Количество SNPs, значимых на полногеномном уровне ($p < 5 \cdot 10^{-7}$)			Источник
	больные	контроль		итого	впервые выявленные	реплицированные	
1	939 — АД	975	Европейская	1	1	—	[12]
2	1012 — АД	1 362	Китайская	3	3	—	[13]
3	5606 — АД	20 565	Европейская	3	3	—	[14]
4	3328 — АД	14 992	Японская	8	8	—	[16]
5	1563 — АД	4 054	Европейская	4	3	1	[17]
6	2115 — АД	11 834	Европейская	12	11	1	[18]
7	924 — АД	5 506	Европейская	5	4	1	[19]
8	246 — АД	551	Корейская	1	1	—	[20]
9	2428 — сочетание АД и астмы	17 034	Европейская	7	7	—	[21]
10	21 399 — Д	95 464	Европейская, африканская, японская, латиноамериканская	21	10	11	[15]
11	9578 — АД, 22 919 — сенная лихорадка, 51 645 — астма, 102 862 — сочетание АД и сенной лихорадки, 130 865 — сочетание АД, сенной лихорадки и астмы	294 477	Европейская	141 (в основном при различных комбинациях заболеваний)	41 (в основном при различных комбинациях заболеваний)	—	[24]

Таблица 2. Ассоциации полиморфных локусов гена *FLG* (1q21.3) с АД по данным полногеномных исследований (данные GWAS-каталога на февраль 2020 г.) (https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_0000274)

Table 2. Associations of polymorphic loci of the *FLG* gene (1q21.3) with AD according to genome-wide studies (data from the GWAS catalog as of February 2020) (https://www.ebi.ac.uk/gwas/efotraits/EFO_0000274)

SNP	Позиция (hg38)	OR, p	Источник
rs12130219	152189630	OR 0,66, $p=1 \cdot 10^{-16}$	[18]
rs55879323	152196264	OR 0,76, $p=3 \cdot 10^{-12}$	[18]
rs61816761	152313385	$p=8 \cdot 10^{-46}$	[27]
rs3126085	152328341	OR 0,82, $p=5,90 \cdot 10^{-12}$	[13]
rs11205006	152467700	OR 1,52, $p=2 \cdot 10^{-25}$	[18]
rs12144049	152468434	OR 1,53, $p=3 \cdot 10^{-30}$	[18]
		OR 1,39, $p=1 \cdot 10^{-16}$	[19]
rs12081541	152468890	OR 1,61, $p=8,5 \cdot 10^{-11}$	[22]
rs6661961	152469813	$\beta=0,34, p=9 \cdot 10^{-11}$	[17]
rs471144	152481779	OR 1,54, $p=2 \cdot 10^{-12}$	[18]
rs10888499	152560266	OR 1,49, $p=5 \cdot 10^{-25}$	[18]
rs61813875	152564174	OR 1,61, $p=5,6 \cdot 10^{-29}$	[15]
rs77199844	152784619—152784620	OR 1,23, $p=2 \cdot 10^{-17}$	[18]
rs4363385	153016845	OR 1,23, $p=2 \cdot 10^{-17}$	[18]

ся на более многочисленной выборке, чем предыдущее, количество GWAS-значимых локусов будет расти. Так, например, в первых полногеномных исследованиях АД [12, 13], проведенных в среднем на выборках около 1000 больных и 1000 индивидуумов контроля, выявлены единичные GWAS-значимые локусы (1–3 полиморфизма), тогда как в полногеномном исследовании различных аллергических заболеваний (и в том числе АД) последних лет [24] уже анализировали выборки из нескольких сотен

тысяч больных и лиц контроля ($n=346\ 545$) и результатом этих исследований являлось обнаружение уже 141 GWAS-значимых полиморфных локуса для различных аллергических заболеваний (АД, астма и сенная лихорадка), и в том числе несколько десятков из них являлись GWAS-значимыми для АД. И это определяет еще большую актуальность проведения репликативных исследований этих уже «многочисленных» GWAS-значимых для АД полиморфных локусов различных генов-кандидатов в разных

популяциях, и в том числе в популяциях России. В-четвертых, важный вклад в формирование подверженности к развитию АД, по данным полногеномных исследований, вносят мутации в гене филаггрина, не только связанные с потерей функции (loss-of-function variants) (например, rs61816761 — R501X), но и полиморфные локусы в этом гене (синонимические мутации), не связанные с аминокислотными заменами в белке филаггрина и соответственно не приводящие изначально к нарушению его функции (табл. 2). При этом лишь 1 из этих 12 GWAS-значимых полиморфных локусов в гене *FLG* (rs12144049) был реплицирован на полногеномном уровне в другом исследовании [18, 19]. Следует от-

метить, что мутации, связанные с потерей функции филаггрина, и полиморфные локусы в гене *FLG* вовлечены в формирование и других распространенных заболеваний кожи (псориаз, экзема) [18, 28, 29]. Это диктует необходимость детального изучения роли в формировании подверженности как к АД, так и к другим заболеваниям кожи (псориаз, экзема) в различных популяциях (в том числе и в популяциях России) не только мутаций в гене *FLG* (loss-of-function variants), но и полиморфных локусов, расположенных в регионе этого гена.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс; 2016. Federal'nye klinicheskie rekomendacii. Dermatovenerologiya 2015: Bolezni kozhi. Infekcii, peredavaemye polovym putem. 5-e izd., pererab. i dop. M.: Delovoy ekspress; 2016. (In Russ.).
2. Zhu J, Wang Z, Chen F. Association of Key Genes and Pathways with Atopic Dermatitis by Bioinformatics Analysis. *Med Sci Monit.* 2019;25:4353-4361. <https://doi.org/10.12659/MSM.916525>
3. Minzaghi D, Pavel P, Dubrac S. Xenobiotic Receptors and Their Mates in Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(17):4234. <https://doi.org/10.3390/ijms20174234>
4. Kim JE, Kim JS, Cho DH, Park HJ. Molecular Mechanisms of Cutaneous Inflammatory Disorder: Atopic Dermatitis. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8):1234. <https://doi.org/10.3390/ijms17081234>
5. Wallmeyer L, Dietert K, Sochorová M, et al. TSLP is a direct trigger for T cell migration in filaggrin-deficient skin equivalents. *Sci Rep.* 2017;7(1):774. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00670-2>
6. Tanjung C, Rzehak P, Mansyur M, et al. Study protocol to investigate the environmental and genetic aetiology of atopic dermatitis: the Indonesian Prospective Study of Atopic Dermatitis in Infants (ISADI). *BMJ Open.* 2017;7(3):e012475. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012475>
7. Margolis DJ, Mitra N, Gochnauer H, et al. Uncommon Filaggrin Variants Are Associated with Persistent Atopic Dermatitis in African Americans [published correction appears in *J Invest Dermatol.* 2018;138(9):2084-2085]. *J Invest Dermatol.* 2018;138(7):1501-1506. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.01.029>
8. Rerknimitr P, Otsuka A, Nakashima C, Kabashima K. The etiopathogenesis of atopic dermatitis: barrier disruption, immunological derangement, and pruritus. *Inflamm Regen.* 2017;37:14. <https://doi.org/10.1186/s41232-017-0044-7>
9. Al-Afif KAM, Buraik MA, Buddenkotte J, et al. Understanding the Burden of Atopic Dermatitis in Africa and the Middle East. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019;9(2):223-241. <https://doi.org/10.1007/s13555-019-0285-2>
10. Гималова Г.Ф., Карунас А.С., Федорова Ю.Ю., Гуменная Э.Р., Левашева С.В., Эткина Э.И., Хуснутдинова Э.К. Репликация данных полногеномных анализов ассоциации atopического дерматита в республике Башкортостан. *Медицинская генетика.* 2016;15(4):25-28. Gimalova GF, Karunas AS, Fedorova YY, Gumennaya ER, Levashova SV, Etkina EI, Khusnutdinova EK. Replication analysis of genome wide studies of atopic dermatitis in the Republic of Bashkortostan. *Medical genetics.* 2016;15(4):25-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.1234/XXXX-XXXX-2016-4-25-28>
11. Martin MJ, Estravís M, García-Sánchez A, Dávila I, Isidoro-García M, Sanz C. Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis: An Updated Systematic Review. *Genes (Basel).* 2020;11(4):442. Published 2020 Apr 18. <https://doi.org/10.3390/genes11040442>
12. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Fölster-Holst R et al. A common variant on chromosome 11q13 is associated with atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2009; 41:596-601.
13. Sun LD, Xiao FL, Li Y, et al. Genome-wide association study identifies two new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Chinese Han population. *Nat Genet.* 2011;43:690-694.
14. Paternoster L, Standl M, Chen CM, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies three new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2011;44(2):187-192. <https://doi.org/10.1038/ng.1017>
15. Paternoster L, Standl M, Waage J, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of 21,000 cases and 95,000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2015;47(12):1449-1456. <https://doi.org/10.1038/ng.3424>
16. Hirota T, Takahashi A, Kubo M, et al. Genome-wide association study identifies eight new susceptibility loci for atopic dermatitis in the Japanese population. *Nat Genet.* 2012;44(11):1222-1226.
17. Weidinger S, Willis-Owen SA, Kamatani Y, et al. A genome-wide association study of atopic dermatitis identifies loci with overlapping effects on asthma and psoriasis. *Hum Mol Genet.* 2013;22(23):4841-4856. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddt317>
18. Baurecht H, Hotze M, Brand S, et al. Genome-wide comparative analysis of atopic dermatitis and psoriasis gives insight into opposing genetic mechanisms [published correction appears in *Am J Hum Genet.* 2015 Dec 3; 97(6):933]. *Am J Hum Genet.* 2015;96(1):104-120. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2014.12.004>
19. Schaarschmidt H, Ellinghaus D, Rodríguez E, Kretschmer A, Baurecht H, et al. A genome-wide association study reveals 2 new susceptibility loci for atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):802-806.
20. Kim KW, Myers RA, Lee JH, et al. Genome-wide association study of recalcitrant atopic dermatitis in Korean children. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(3):678-684.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.03.030>
21. Marenholz I, Esparza-Gordillo J, Rüschenhoff F, et al. Meta-analysis identifies seven susceptibility loci involved in the atopic march. *Nat Commun.* 2015;6:8804. <https://doi.org/10.1038/ncomms9804>
22. Gimalova GF, Karunas AS, Fedorova YY, Khusnutdinova EK. The study of filaggrin gene mutations and copy number variation in atopic dermatitis patients from volga-ural region of Russia. *GENE.* 2016;591(1):85-89.
23. Johansson Å, Rask-Andersen M, Karlsson T, Ek WE. Genome-wide association analysis of 350 000 Caucasians from the UK Biobank identifies novel loci for asthma, hay fever and eczema. *Hum Mol Genet.* 2019;28(23):4022-4041. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddz175>
24. Al-Shobaili HA, Ahmed AA, Alnomair N, Alobead ZA, Rasheed Z. Molecular Genetic of Atopic dermatitis: An Update. *Int J Health Sci (Qassim).* 2016;10(1):96-120.
25. Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet.* 2016;387(10023):1109-1122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00149-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00149-X)

27. Kichaev G, Bhatia G, Loh PR, et al. Leveraging Polygenic Functional Enrichment to Improve GWAS Power. *Am J Hum Genet.* 2019;104(1):65-75. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.11.008>
28. Беляева Т.М. Роль взаимодействия полиморфных локусов гена FLG в формировании хронической истинной экземы у женщин. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2019;5(4):5-18.
Belyaeva TM The role of interaction of polymorphic loci of the FLG gene in the development of chronic true eczema in women. *Research Results in Biomedicine.* 2019;5(4):5-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-1>
29. Беляева Т.М. Изучение ассоциаций гаплотипов полиморфизма гена FLG с развитием хронической истинной экземы у мужчин. *Научные результаты биомедицинских исследований.* 2020;6(2):160-171.
Belyaeva TM. Study of associations of haplotypes of FLG gene polymorphism with the development of chronic true eczema in men. *Research Results in Biomedicine.* 2020;6(2):160-171. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-2-0-2>

Поступила в редакцию 31.03.2020

Received 31.03.2020

Отправлена на доработку 05.08.2020

Revision received 05.08.2020

Принята к печати 17.08.2020

Accepted 17.08.2020