

МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
имени М.В. Ломоносова
Биологический факультет
Кафедра генетики

**Поиск ассоциаций генотипов ключевых генов молекулярных путей
патогенеза мигрени**

Дипломная работа студентки V курса
Кочеткова Таисии Олеговны

Группа генетики человека
кафедры генетики
биологического факультета МГУ

Научные руководители:
д.б.н., доцент Климов Е.А.
к.м.н. Азимова Ю.Э.

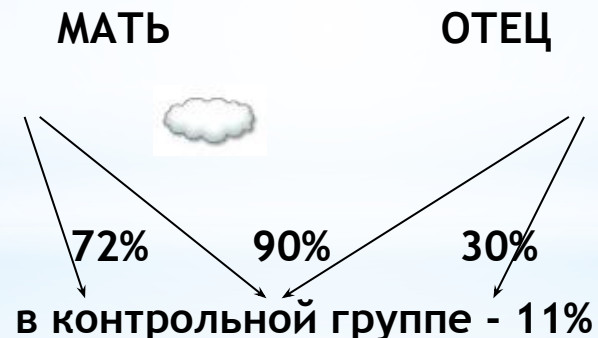


Москва 2013

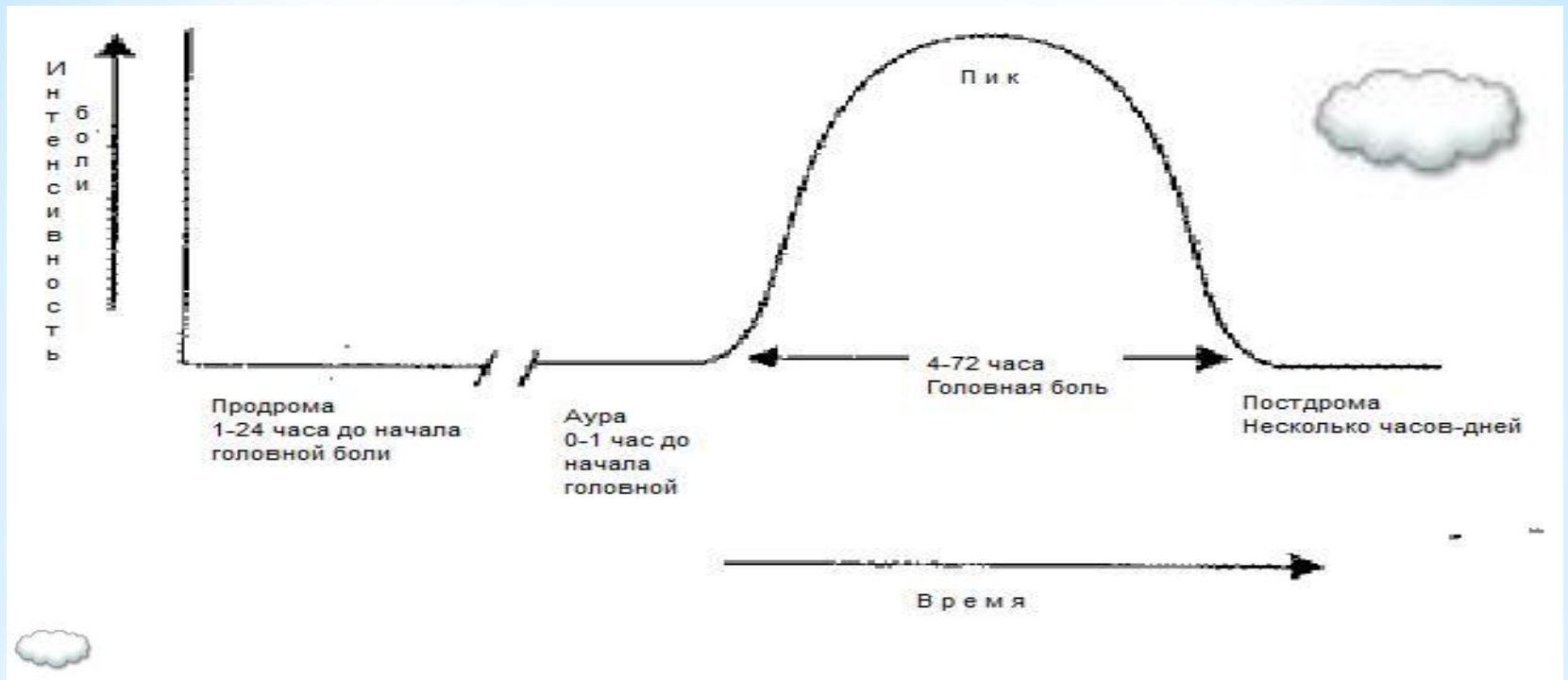
Мигрень – общая характеристика заболевания

Мигрень — неврологическое заболевание, наиболее частым и характерным симптомом которого являются эпизодические или регулярные сильные и мучительные приступы головной боли в одной (редко в обеих) половине головы. Головная боль при мигрени не связана с повышением или резким снижением артериального давления, приступом глаукомы или повышением внутричерепного давления.

70% страдающих мигренью - позитивный семейный анамнез



Клинические характеристики мигрени



- 1) Продрома: изменение восприятия, раздражительность, снижение работоспособности.
- 2) Аура: скотома, фотопсии, онемение, дисфазия.
- 3) Головная боль: боль + сопутствующие симптомы - тошнота, рвота, фотофобия, фонофобия, чувствительность к запахам.
- 4) Восстановительный период.

Теории патогенеза мигрени

1) Сосудистые теории:

- Сосудистая теория Вольфа (1930)
- Теория шунта
- Тромбоцитарная теория

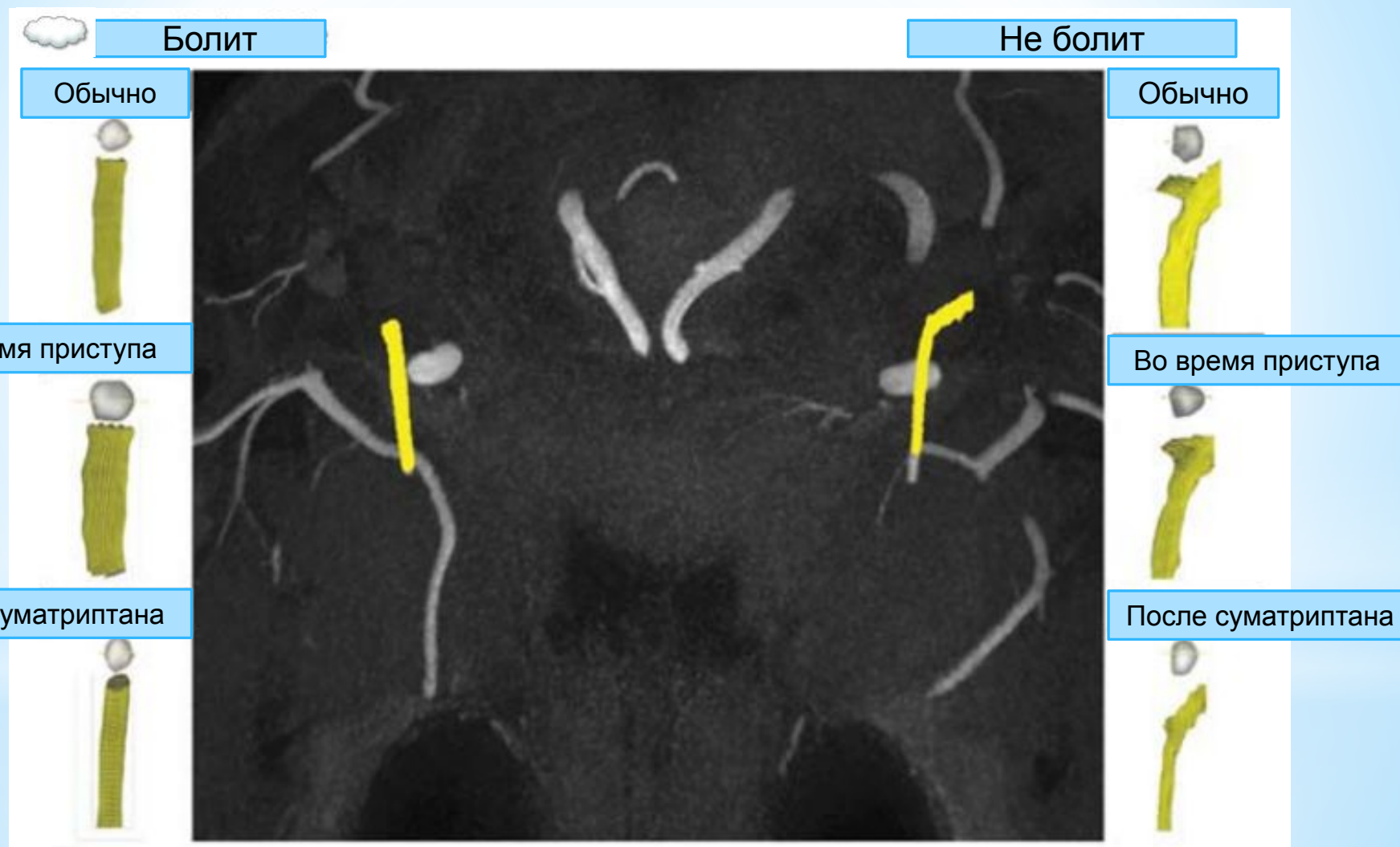
2) Неврологические теории:

- Теория распространяющейся депрессии
- Серотонинергическая теория

3) Тригеминально-васкулярная теория

На данный момент наиболее перспективными из этих теорий выглядят сосудистая теория Вольфа в сочетании с тригеминально-васкулярной теорией, и РКД как объяснение симптомов ауры, на что мы и опирались в нашей работе.

Доказательство сосудистой теории - магнитно-резонансная ангиография (средняя менингеальная артерия)



Asghar et al. Evidence for a vascular factor in migraine. Ann Neurol. 2011.

Цель работы:

Построить сигнальные пути патогенеза мигрени и провести ассоциативные исследования с привлечением ключевых генов.



Задачи:

- 1) Отобрать гены и белки функционально связанные с мигренью, используя базы данных литературных источников.
- 2) Визуализировать участие функционально связанных с мигренью генов и белков на сигнальных путях, используя программный продукт PathwayStudio 9.0.
- 3) Определить частоты генотипов и аллелей замен в генах *BDNF*, *MTDH*, *CGRP* и *DBH* у больных мигренью и контрольной группы и выявить наличие ассоциаций аллелей с мигренью.
- 4) Оценить влияние генотипов и аллелей генов *BDNF*, *MTDH*, *CGRP* и *DBH* на клинические характеристики мигрени.

Анализ литературных баз данных: поиск генов-кандидатов

Реквизиты гена			Тип связи с мигренью	Комментарии	Параметры выборки	Ссылка на источник
Официальное обозначение	Идентификационный номер	Положение в геноме				
<i>ADRB2</i> (adrenoceptor beta 2)	154	5q32	Белок	Лекарства, блокирующие этот рецептор, применяются для лечения мигрени.	Литва	17768375 - R
<i>NOS2</i> (nitric oxide synthase 2)	4843 	17q11.2-q12	G2087A Взаимодействие с NOS3	Аллель А G2087A чаще встречается в МА, чем в МО группе Взаимодействие между eNOS rs743506 и iNOS 2087G/A полиморфизма ми	nP 200 (148 МО, 52 МА) nC 42 Бразилия nP 150 nC 99 Бразилия	22234503 – OA 22865486 - OA

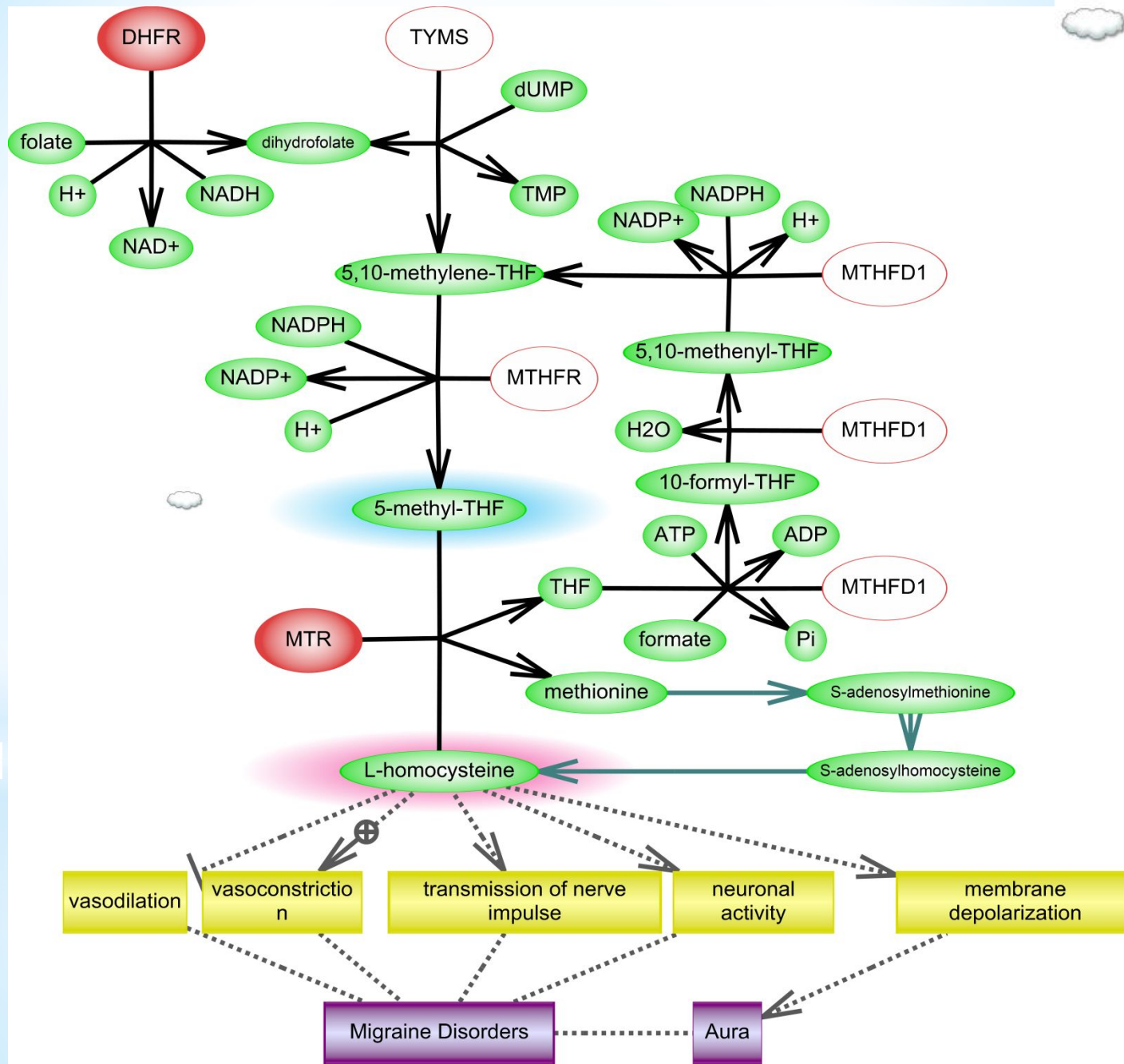
Анализ литературных баз данных: гены, использованные для построения сигнальных путей

Участие в процессах Система	Тонус сосудов	Синтез нейротрансмиттеров	Транспорт нейротрансмиттеров	Мембранный потенциал	Другое
Глутаматергическая			<i>MTDH</i> <i>STX1A</i>		<i>GRIK3</i> <i>GRIA1</i>
Серотонинергическая	<i>HTR1B HTR1A</i> <i>HTR2A</i>	<i>TDO2</i>	<i>SLC6A4</i>		
Дофаминергическая		<i>DBH</i> <i>MAOA</i> <i>TH</i> <i>COMT</i>	<i>SLC6A3</i> <i>DRD2</i>	<i>DRD2</i> <i>DRD3</i> <i>DRD4</i>	
Цикл фолатов				<i>MTHFR</i> <i>MTHFP1</i> <i>TYMS</i>	
Половые гормоны					<i>ESR1</i> <i>ESR2</i> <i>FSHR</i>
Регуляция тонуса гладкой мускулатуры сосуда	<i>CALCA RAMP1</i> <i>CRCP EDN1</i> <i>EDNRA ACE NOS2</i> <i>NOS3</i>	<i>MME</i>	<i>HRH3</i>		
Другие					<i>ADCYAP1 PNOC</i> <i>OXT</i> <i>TAC1 POMC ADM</i> <i>BDNF APOE</i>

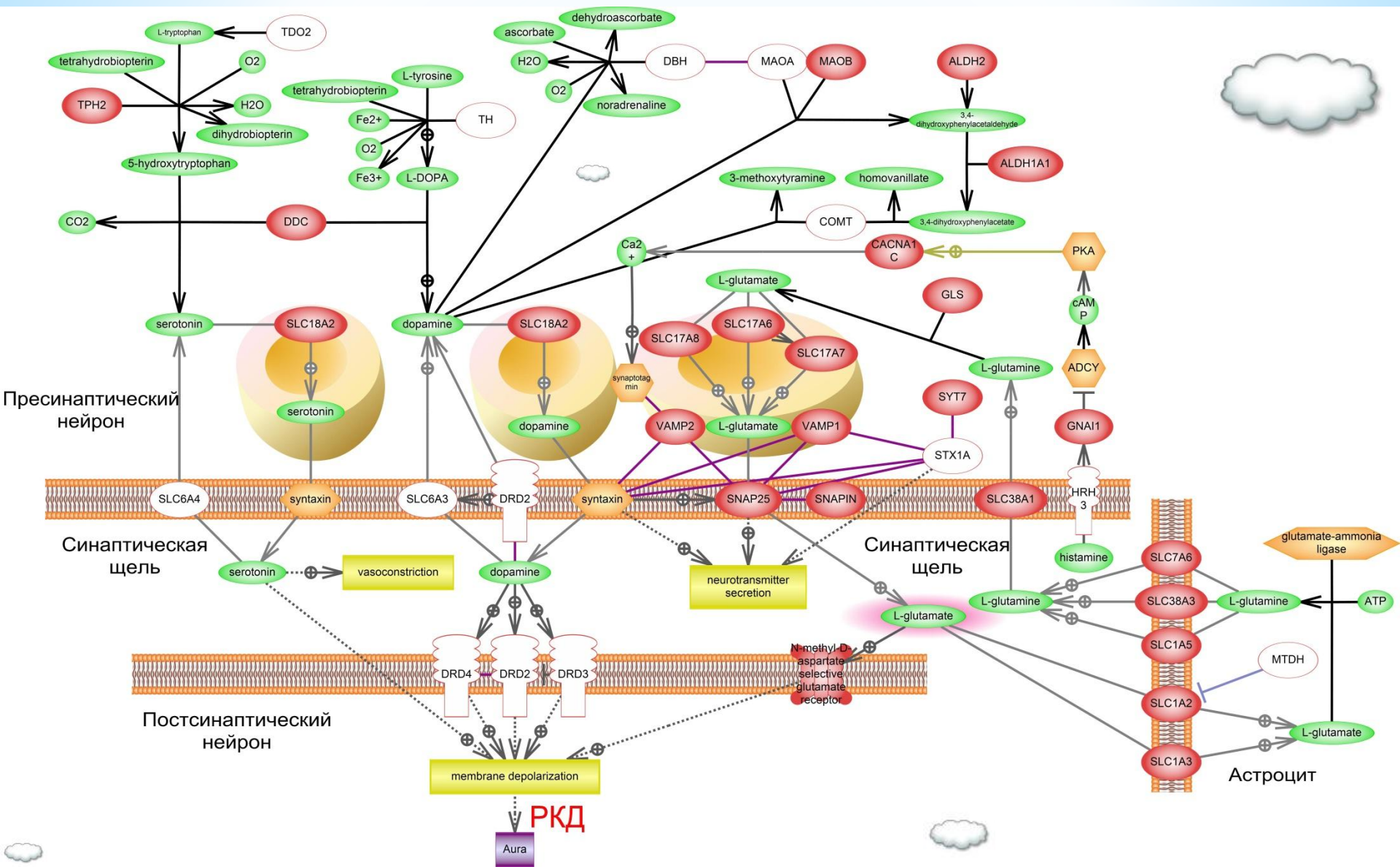
Построение сигнальных путей



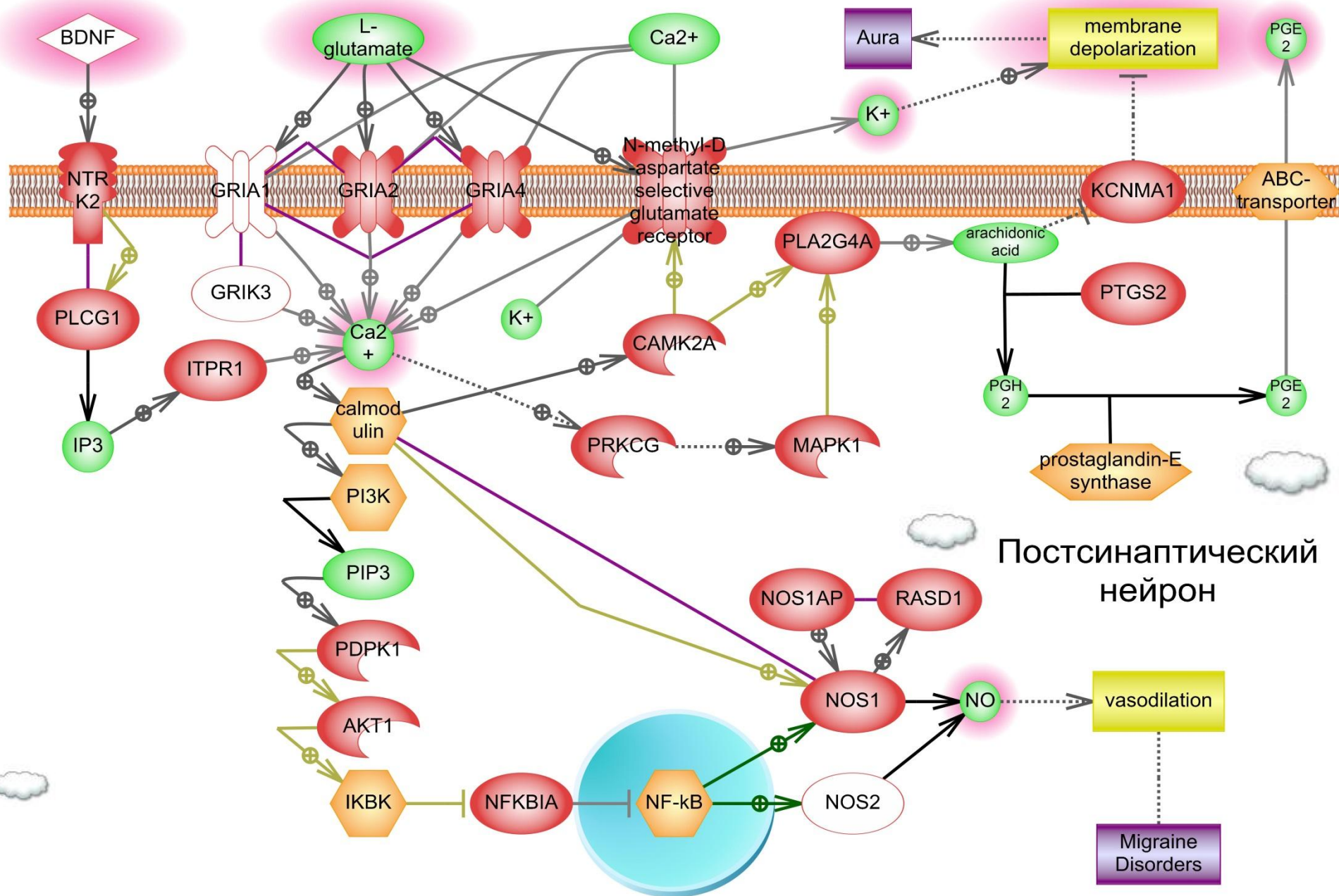
Цикл фолатов



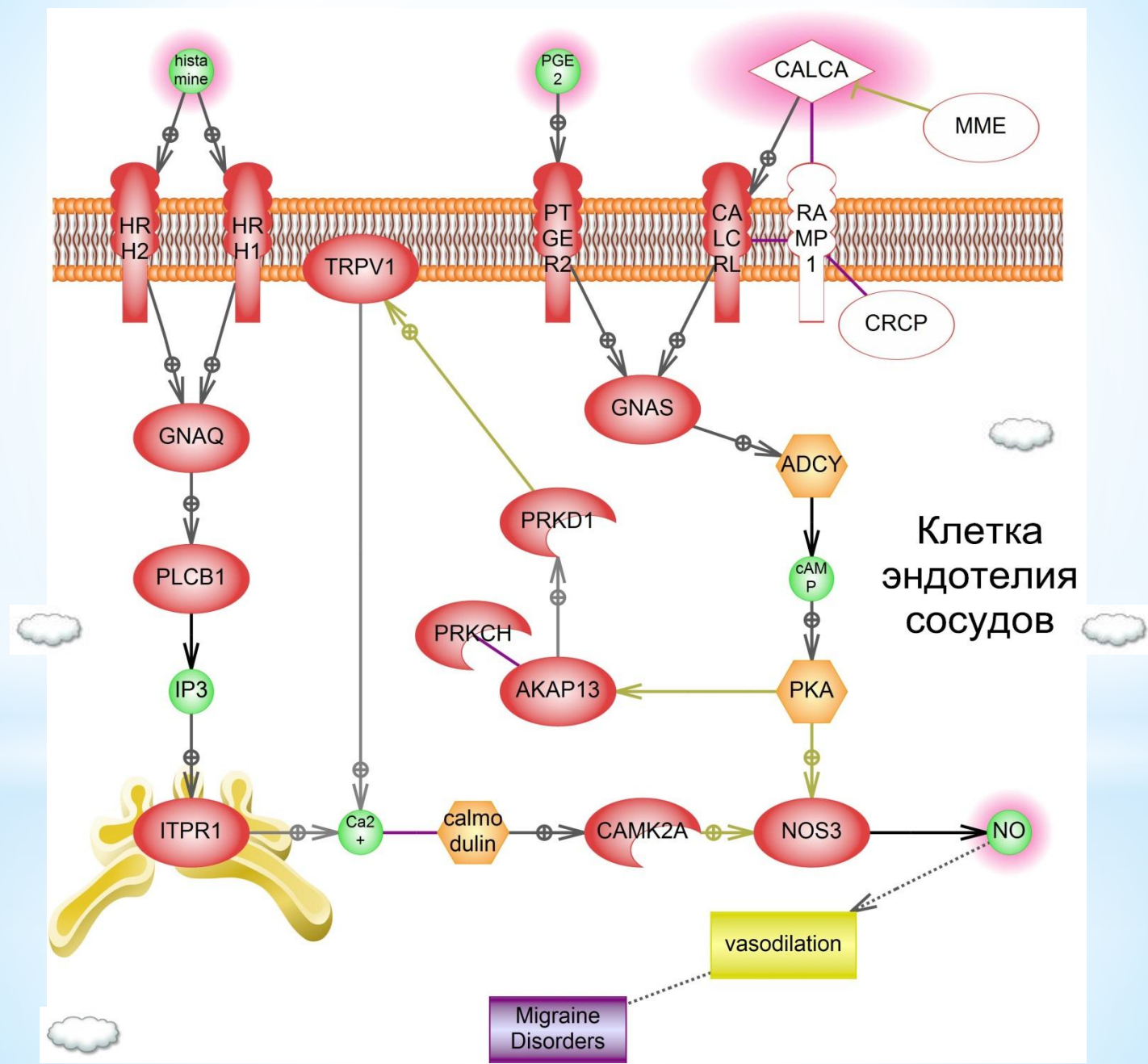
Синтез и циркуляция нейротрансмиттеров



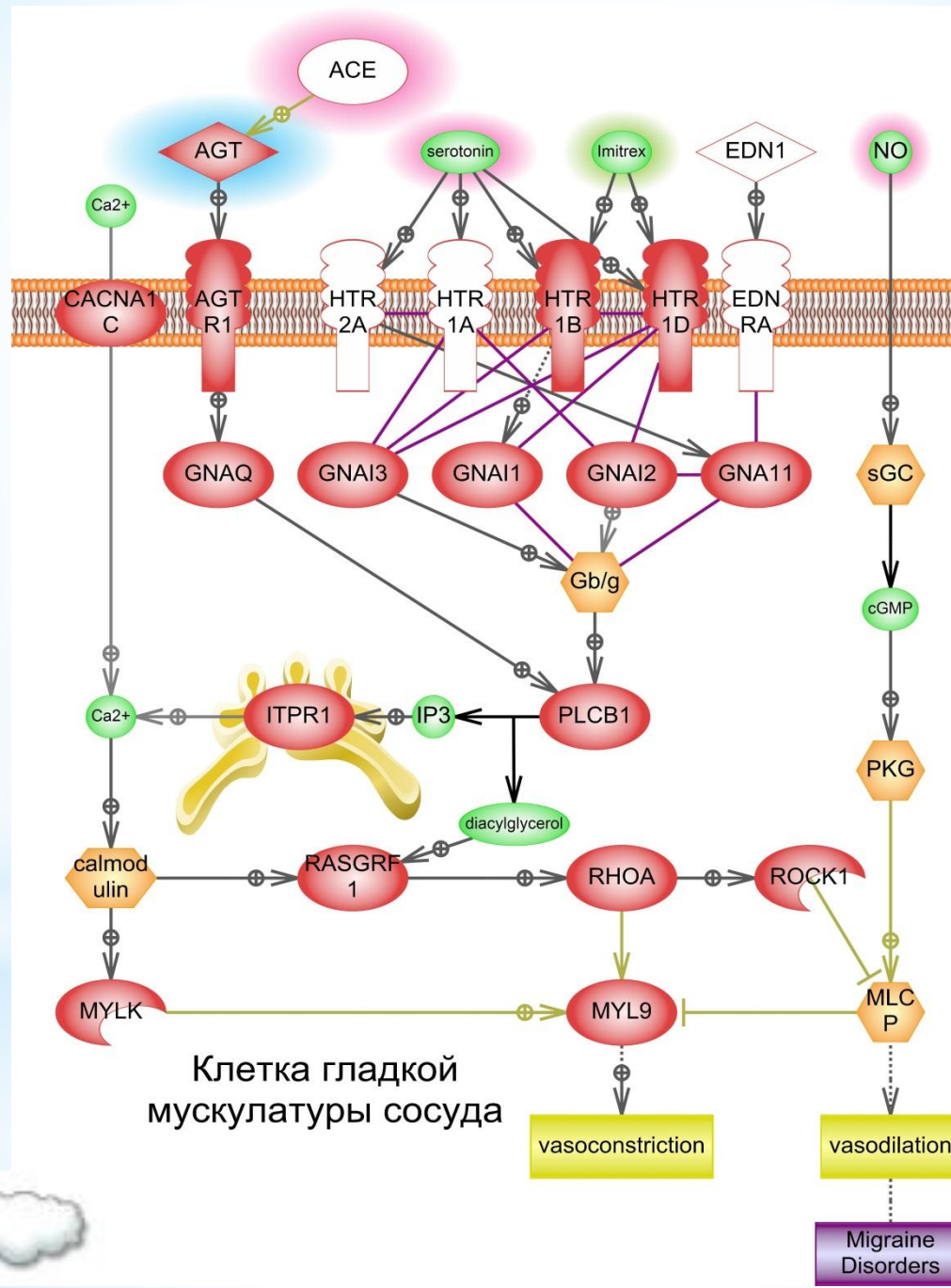
Эффект глутамата в постсинаптическом нейроне



Активация эндотелиальной NO-синтазы в эндотелиальных клетках сосудов



Процессы, происходящие в клетке гладкой мускулатуры сосуда



Ассоциация генов *BDNF*, *DBH*, *CGRP* и *MTDH* с мигренью



Маркер	Ассоциированный аллель	Соотношение аллелей случай, контроль	χ^2	Значение р	χ^2 после пермутационного теста	Значение р после пермутационного теста
rs46	A	134:164, 167:241	1.146	0.2843	1.146	0.8700
rs6265	G	239:59, 300:108	4.245	0.0394	4.245	 0.1860
rs107	G	48:248, 23:127	0.058	0.8097	0.058	1.0000
rs1553005	C	111:187, 125:283	3.382	0.0659	3.382	0.3410
rs1611115	T	75:223, 99:309	0.076	0.7833	0.076	1.0000
rs740	T	33:257, 36:353	0.822	0.3647	0.822	0.9380
rs2097629	C	122:176, 146:250	1.189	0.2756	1.189	0.8560

Примечания: χ^2 - значение хи-квадрат, р – значение достоверности. Число степеней свободы – 1, отличие не значимо при $p > 0,05$.

Ассоциаций частот генотипов и аллелей замен в генах *BDNF*, *MTDH*, *CGRP* и *DBH* с мигренью в целом не выявлено.



Поиск связи генотипов генов *BDNF*, *DBH*, *CGRP* и *MTDH* с клиническими характеристиками мигрени

Генетический маркер	Влияние на клинические характеристики	Уровень достоверности
Генотип TT rs2049046 гена <i>BDNF</i>	Хронификация мигрени	p=0.007
Генотип TT rs2049046 гена <i>BDNF</i>	Тошнота (сопутствующий симптом)	p= 0.001
G-аллель rs1030107 гена <i>BDNF</i>	Лекарственный абзус Фотофобия Фонофобия	p=0.040 p=0.020 p=0.020
T-аллель rs1611115 гена <i>DBH</i>	Лекарственный абзус	p=0.001
Генотип GG rs1553005 гена <i>CGRP</i>	Пульсирующий характер боли Рефрактерность мигрени	p=0.047 p=0.041
T-аллель rs1835740 гена <i>MTDH</i>	 Кластерная головная боль Мигрень > Кластерная головная боль Хроническая головная боль напряжения	мигрень vs кластерная головная боль, p=0.001 мигрень vs хроническая головная боль напряжения, p=0.0001 



ВЫВОДЫ

- 1) Выявлено 79 генов, для которых на настоящий момент показана функциональная ассоциация с мигренью.
- 2) Впервые построены сигнальные пути, описывающие возможные механизмы патогенеза мигрени на основе списка генов, функционально ассоциированных с мигренью.
- 3) Определены частоты генотипов и аллелей замен в генах *BDNF*, *MTDH*, *CGRP* и *DBH* у больных мигренью и контрольной группы. Статистически значимых ассоциаций с мигренью как таковой не выявлено.
- 4) Впервые оценено влияние генотипов и аллелей генов *BDNF*, *MTDH*, *CGRP* и *DBH* на клинические характеристики мигрени. Показано влияние замен в данных генах на формирование симптомов мигрени.





БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю д.б.н. Климову Е.А. за руководство, ценные советы и замечания, всестороннюю помощь в подготовке дипломной работы; всем сотрудникам группы генетики человека кафедры генетики МГУ им. М.В. Ломоносова за активное содействие, плодотворное обсуждение полученных данных, а также всем сотрудникам кафедры.

Автор выражает признательность сотрудникам лаборатории неврологии и клинической нейрофизиологии отдела неврологии НИЦ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова к.м.н. Азимовой Ю.Э., к.м.н. Сергееву А.В., к.м.н. Скоробогатых К.В., д.м.н. Табеевой Г.Р., в сотрудничестве с которыми была выполнена эта работа.