

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра генетики

МАКАРЕВИЧ
Анна Евгеньевна

**СВЯЗЬ ЛОКУСА RS1625579 ГЕНА MIR137 С РИСКОМ
РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ У ЖИТЕЛЕЙ БЕЛАРУСИ**

Аннотация
к дипломной работе

Научный руководитель:
кандидат биологических наук
доцент Н.Г. Даниленко

Минск, 2017

РЕФЕРАТ

Дипломная работа с., 10 рис., 19 табл., 51 источник.

Ключевые слова: микроРНК, miR-137, rs1625579, шизофрения, Беларусь.

Объекты исследования: пациенты, страдающие шизофренией (150 человек); контрольная группа лиц, не имеющих официального психиатрического диагноза (102 человека); популяционная группа коренных жителей Беларуси (295 человек).

Цель: изучение связи локуса rs1625579 гена MIR137 с риском развития шизофрении и степенью проявления симптомов данного заболевания у жителей Беларуси.

Методы исследования: TaqMan-генотипирование, биоинформационные и статистические методы.

Согласно исследованиям 2011, 2013 и 2014 года, основанным на полногеномном анализе ассоций (GWAS), полиморфизм rs1625579 гена MIR137 включен в перечень локусов, строго ассоциированных с шизофренией. Продукт данного гена, микроРНК miR-137, участвует в инициации пролиферации нервных стволовых клеток, регуляции процессов дифференцировки нейронов, синаптогенеза, нейрогенеза, нейротрансмиссии и нейропластичности. Нами было проведено исследование связи данного локуса с риском развития шизофрении среди жителей Беларуси, а также с тяжестью проявления симптомов, оцененных по шкале PANSS.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов, а также комбинации генотипов (ТТ и ТG+GG) по исследуемому локусу не выявил статистически значимых различий между пациентами с шизофренией и контрольной выборкой здоровых людей ($p < 0,05$). Частоты аллелей в популяционной выборке указывают на высокую долю носительства Т-аллеля среди жителей Беларуси (75,9%), что согласуется с данными по ряду европейских популяций.

Анализ показателей шкалы PANSS как для отдельных генотипов по локусу rs1625579, так и комбинаций генотипов (ТТ и ТG+GG) выявил достоверную связь данного полиморфизма со степенью проявления симптомов шизофрении в целом, и в частности - с тяжестью проявления позитивных симптомов у пациентов. Также была выявлена гетерогенность влияния данного локуса на степень выраженности симптоматики у мужчин и женщин.

Мы склонны полагать, что лимитирующим фактором для выявления связи полиморфизма rs1625579 гена MIR137 с риском развития шизофрении выступает малочисленность выборок. Неоднозначность ассоциации данного локуса с шизофренией также может быть обусловлена многофакторностью и гетерогенностью детерминант заболевания, что затрудняет выявление патогенности одиночного локуса.

РЭФЕРАТ

Дыпломная работа стар, 10 мал., 19 табл., 51 крыніца.

Ключавыя словы: мікраРНК, мікраРНК-137, rs1625579, шызафрэнія, Беларусь.

Аб'екты даследавання: выбарка пацыентаў з шызафрэніяй (150 чалавек), кантрольная выбарка (102 чалавекі) – група асоб, якія не маюць афіцыйнага псіхіятрычнага дыягназу, папуляцыйная выбарка (295 чалавек) – група карэнных жыхароў Беларусі.

Мэта: вывучэнне сувязі локуса rs1625579 гена MIR137 з рызыкай развіцця шызафрэніі і ступенню праявы сімптомаў дадзенай хваробы ў жыхароў Беларусі.

Метады даследавання: ТаqMan-генатыпаванне, біяінфармацыйныя і статыстычныя метады.

У выніку GWAS-даследаванняў 2011, 2013 і 2014 гадоў палімарфізм rs1625579 гена MIR137 быў уключаны ў спіс локусаў, дакладна звязаных з шызафрэніяй. Прадукт дадзенага гена – мікраРНК miR-137 прымае ўдзел ў ініцыяцыі праліферацыі нервовых ствалавых клетак, рэгуляванні працэсаў дыферэнцыі нейронаў, сінаптагенэза, нейратрансмісіі і нейрапластычнасці. Мы правялі даследаванне сувязі дадзенага локуса з рызыкай развіцця шызафрэніі ў жыхароў Беларусі, а таксама са ступенню праявы яе сімптомаў, што былі ацэненыя па шкале PANSS.

Аналіз размеркавання частот алеляў і генатыпаў, а таксама камбінацый генатыпаў (ТТ і ТG+GG) па локусу rs1625579 не выявіў статыстычна значных адрозненняў паміж пацыентамі з шызафрэніяй і кантрольнай выбаркай здаровых людзей ($p < 0,05$). Частоты алеляў ў папуляцыйнай выбарке паказалі высокую долю носьбітаў Т-алеля сярод жыхароў Беларусі (75,9%), што адпавядае шэрагу дадзеных па іншым еўрапейскім папуляцыям.

Параўнанне вынікаў ацэнкі сімптоматыкі па шкале PANSS як для асобных генатыпаў па локусу rs1625579, так і для камбінацый генатыпаў (ТТ і ТG+GG) выявіла дакладную сувязь дадзенага палімарфізма з агульнай ступенню праявы сімптомаў шызафрэніі, а таксама са ступенню праявы пазітыўных сіндромаў у пацыентаў. Таксама выявілася гетэрагеннасць сувязі дадзенага локуса са ступенню праявы сімптомаў у мужчын і жанчын.

Мы схільныя да меркавання, што фактарам, які лімітуе выяўленне сувязі палімарфізма rs1625579 гена MIR137 з рызыкай развіцця шызафрэніі, з'яўляецца малая колькасць ўдзельнікаў выбаркі. Няпэўнасць асацыяцыі дадзенага локуса з шызафрэніяй таксама можна тлумачыцца тым, што вельмі цяжка выявіць ролю адзінкавага локуса ў развіцці шматфактарнага і гетэрагеннага захворвання, якім з'яўляецца шызафрэнія

ABSTRACT

Graduate work p., 10 pict., 19 tabl., 51 references.

Keywords: rs1625579, MIR137, schizophrenia, Belarus.

Object: study group (150 people) - schizophrenia patients; control sample (102 persons) - a group of persons who do not have an official psychiatric diagnosis; population sample (295 people) is a group of native Belarussian population.

Objective: Investigate the association between rs1625579 MIR137 polymorphism and schizophrenic risk in Belarussian people and the severity of symptoms in schizophrenic patients.

Methods: TaqMan-genotyping, bioinformatics and statistical methods.

According to GWAS studies (2011, 2013 and 2014), the rs1625579 MIR137 polymorphism has been included in the list of loci strictly associated with schizophrenia. The product of this gene, miR-137 miRNA, is involved in the initiation of proliferation of neural stem cells, regulation of neuronal differentiation, synaptogenesis, neurogenesis, neurotransmission and neuroplasticity.

We conducted a study of the association of rs1625579 MIR137 polymorphism with risk of schizophrenia and symptom severity in Belarussian schizophrenia patients, assessed by the PANSS scale.

The distribution analysis of 1625579 alleles and genotypes, as well as a combination of genotypes (TT and TG + GG) did not reveal significant differences between schizophrenia patients and a control group of healthy people ($p < 0.05$). Analysis of the allele frequencies in Belarussian indigenous population indicate a high proportion of T-allele carriers in this group (75.9%), that is consistent with the data of European populations.

PANSS scores comparison analysis for individual genotypes and their combinations (TT and TG + GG) of rs1625579 locus showed significant association of rs1625579 with symptoms severity, in particular for positive syndrome. The differences in influence of this locus on the symptomatology rate in men and women was also revealed.

We suggest that the small sample sizes could be a limiting factor for revealing the association of rs1625579 MIR137 polymorphism with risk of schizophrenia. Furthermore, inconsistency of the association of the polymorphism with schizophrenia can also be caused by the multifactority and heterogeneity of determinants of the disease, which makes it difficult to detect the pathogenicity of a single locus.