

УДК 577.21:616.895

НОВЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ МАРКЕР РИСКА ПАРАНОИДНОЙ ШИЗОФРЕНИИ В ХРОМОСОМНОЙ ОБЛАСТИ 9q21.13 У ТАТАР: ПОЛНОГЕНОМНЫЙ АНАЛИЗ АССОЦИАЦИИ

© 2024 А. Э. Гареева^{1, 2, 3, *}

¹Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского научного центра Российской академии наук, Уфа, 450054 Россия

²Кемеровский государственный университет Минобрнауки России, Кемерово, 650000 Россия

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования Минздрава России, Москва, 125993 Россия

*e-mail: annagareeva@yandex.ru

Поступила в редакцию 06.06.2023 г.

После доработки 05.07.2023 г.

Принята к публикации 11.07.2023 г.

Шизофрения — наиболее распространенное тяжелое психическое заболевание, приводящее к серьезному снижению высших функций, главным образом к изменению когнитивных функций и восприятию реальности. В его патогенезе участвуют как генетические факторы, так и факторы окружающей среды, однако его генетическая основа все еще нуждается в изучении. Цель исследования — выявление генетических маркеров параноидной шизофрении у татар из Республики Башкортостан. Полногеномное генотипирование образцов ДНК было проведено на биочипе PsychChip, включавшим 610000 однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОНП). Исследованная выборка состояла из 357 больных параноидной шизофренией и 383 здоровых индивидов татарской этнической принадлежности. В результате проведенного исследования впервые установлена ассоциация ОНП rs12376586 гена *MAMDC2*, расположенного в области 9q21.13, с развитием параноидной шизофрении у татар, проживающих в Республике Башкортостан.

Ключевые слова: генетика, шизофрения, полногеномный анализ ассоциаций, этническая принадлежность, этноспецифические маркеры, Республика Башкортостан, международный консорциум по психиатрической генетике PGC.

DOI: 10.31857/S0016675824010093

Шизофрения — тяжелое и хроническое психическое расстройство, распространенность в течение жизни составляет около 1%. Заболевание характеризуется наличием бреда, галлюцинаций, отсутствием мотивации, алогией, и когнитивными нарушениями [1]. Близнецовые исследования показали, что коэффициент наследуемости шизофрении составляет примерно 79–81% [1].

Полногеномные ассоциативные исследования (GWAS) привели к значительным успехам в выявлении полиморфных локусов риска и анализа генетической архитектуры шизофрении [1]. Так, например Консорциум по психиатрической генетике PGC и другие исследовательские группы за последнее десятилетие провели крупномасштабные GWAS-исследования и идентифицировали множество однонуклеотидных полиморфных вариантов (ОНП), ассоциированных с шизофренией [2–5]. Кроме того, М. Lam с соавт. провели метаанализ с участием 56418

больных шизофренией и 78818 здоровых индивидов, объединив результаты исследований на европейских и восточноазиатских популяциях и выявили 176 генетических маркеров риска шизофрении [4].

С целью выявления этноспецифических генетических факторов риска развития параноидной шизофрении нами проведен полногеномный анализ ассоциации у татар из Республики Башкортостан. Объект исследования — 357 пациентов (184 мужчины, 173 женщины) татарской этнической принадлежности с диагнозом параноидная шизофрения (ПШ) F20.xx — согласно с международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10), находящихся на лечении в Республиканской клинической психиатрической больнице № 1 Министерства здравоохранения Республики Башкортостан. Средний возраст больных составил 24.9 ± 8.9 лет. Средний возраст начала заболевания составил 22.4 ± 7.3 лет. Информацию по этнической

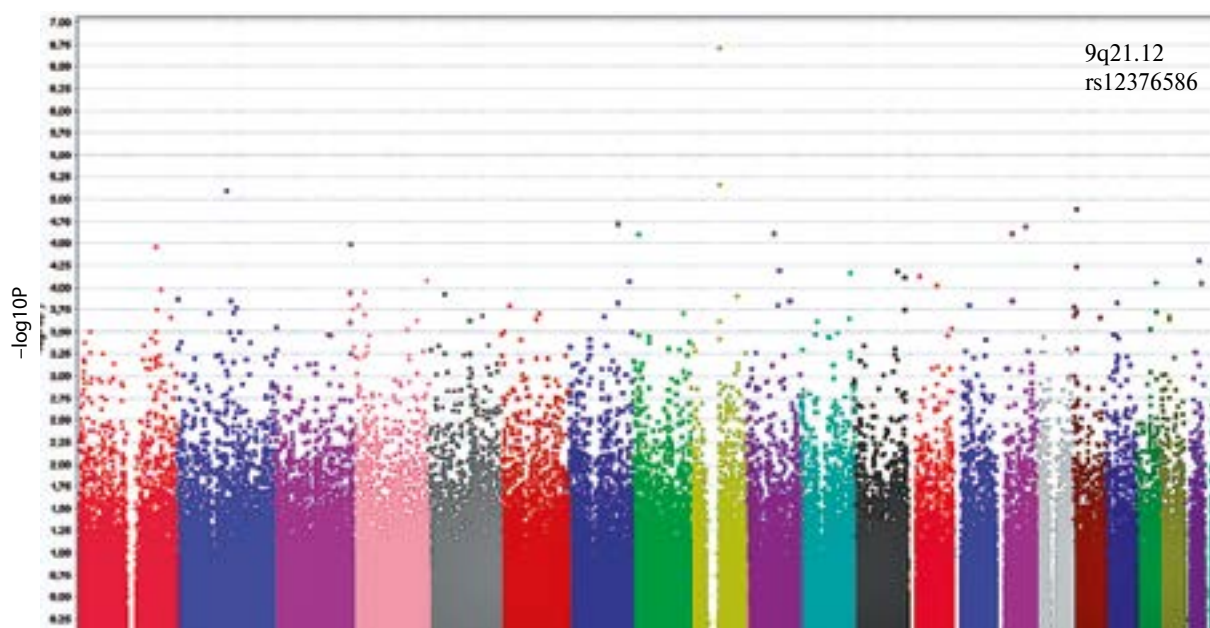


Рис. 1. Графическое изображение результатов полногеномного анализа ассоциации 395832 ОНП с параноидной шизофренией у татар (Manhattanplot). На оси X указана хромосомная локализация ОНП, на оси Y – значения отрицательного десятичного логарифма уровня значимости p -value.

принадлежности до третьего поколения получали путем опроса. Контрольная группа состояла из 383 здоровых индивидов той же возрастной группы, не состоявших на учете у психиатра и нарколога и отрицавших у себя отягощенную наследственность по психическим заболеваниям. Средний возраст здоровых доноров составил 32.4 ± 12.4 года.

Полногеномное генотипирование образцов ДНК было проведено на биочипе IlluminaHuman 610-QuadPsychChip, включавшее 610000 ОНП. GWAS-анализ данных полиморфных вариантов выполнен с помощью пакета программ PLINK 2.0 [6]. Подробное описание полногеномного ассоциативного анализа было опубликовано ранее [7]. Для снижения ошибки первого рода была применена поправка FDR-BH (FalseDiscoveryRateBengamini-Hochberg) на число множественных сравнений [8].

Полногеномный анализ ассоциаций, выполненный у индивидов татарской этнической принадлежности, выявил наиболее выраженные различия между больными ПШ и контрольной группой по полиморфным локусам, локализованным в области 9q21.12 (рис. 1). Самая высокая ассоциация ПШ наблюдается с ОНП rs12376586 ($p = 1.89E-07$) (табл. 1).

По данным проекта “1000 геномов”, частота встречаемости аллеля rs12376586*G в популя-

циях мира варьирует от 6.8% в китайских (CHB), 9% в африканских (AFR) и до 55% в популяциях европейского происхождения (CEU), (https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;v=rs12376586;vdb=variation).

Ближайшим геном, расположенным на расстоянии около 10 т. п. н от данного полиморфного локуса, является ген *MAMDC2*. Хромосомный регион 9q21.12, в котором располагается данный ген, ассоциирован с редким врожденным заболеванием, проявляющимся характерными чертами лица и умственной отсталостью – синдромом Кабуки у японцев [9]. Ген *MAMDC2* кодирует белок MAM, содержащий домен 2 (mephrin, A5 antigen, proteintyrosinephosphatasemu). Известно, что данный белок участвует в обмене гликозаминогликанов. Ген *MAMDC2* состоит из 14 экзонов, охватывая около 183 т. п. н. геномной ДНК, в настоящее время в данном гене идентифицировано 1182 ОНП. Нарушение обмена гликозаминогликанов приводит к развитию целого класса заболеваний – мукополисахаридозы. К настоящему времени известно по крайней мере 11 нарушений обмена мукополисахаридов с различным первичным биохимическим дефектом, т. е. дефицитом разных ферментов. Вся группа объединена повышенным накоплением в клетках кислых мукополисахаридов и повышенной экскрецией этих веществ с мочой. Большинство из этих заболеваний характеризуется изменениями скелета и внутренних органов, выраженными при разных формах

Таблица 1. Однонуклеотидные полиморфные варианты, локализованные в области 9q21.12 и ассоциированные с параноидной шизофренией у татар

Ген	№ rs	ОНП	Аллель 1	Частота аллеля 1, больные, %	Частота аллеля 1, контроль, %	Аллель 2	<i>p</i>	<i>p</i> _{idr}	OR
—	rs12376586	g.72648582A>G	<i>G</i>	0.359	0.496	<i>A</i>	1.89E-07	0.005	0.569
—	rs11141100	g.72591525A>G	<i>G</i>	0.350	0.469	<i>A</i>	6.72E-06	0.158	0.6178
—	rs4446788	g.72637119C>A	<i>C</i>	0.519	0.424	<i>A</i>	0.000238	0.909	1.482
—	rs1565691	g.72609532T>C	<i>T</i>	0.461	0.368	<i>C</i>	3.75E-04	0.925	1.459
-	rs7032845	g.72562231G>A	<i>A</i>	0.379	0.465	<i>G</i>	1.18E-03	0.925	0.711
<i>MAMDC2</i>	rs4744982	g.72749590G>A	<i>G</i>	0.221	0.157	<i>A</i>	1.56E-03	0.925	1.545
<i>MAMDC2</i>	rs10780851	g.72766144C>T	<i>C</i>	0.254	0.189	<i>T</i>	2.21E-03	0.925	1.489
—	rs10868358	g.72611680G>T	<i>G</i>	0.251	0.187	<i>T</i>	2.79E-03	0.932	1.47
—	rs10511975	g.72530831T>G	<i>G</i>	0.296	0.372	<i>T</i>	2.91E-03	0.932	0.722
—	rs11141106	g.72593325T>G	<i>G</i>	0.311	0.243	<i>T</i>	3.75E-03	0.932	1.404
<i>MAMDC2</i>	rs1927103	g.72722865G>A	<i>G</i>	0.430	0.359	<i>A</i>	6.14E-03	0.932	1.336
<i>MAMDC2</i>	rs10511980	g.72738339A>G	<i>A</i>	0.406	0.338	<i>G</i>	7.17E-03	0.932	1.338
<i>MAMDC2</i>	rs4744977	g.72728822G>A	<i>G</i>	0.364	0.302	<i>A</i>	0.011	0.932	1.331
<i>MDC2</i>	rs10511981	g.72739478C>T	<i>C</i>	0.0854	0.0548	<i>T</i>	0.024	0.954	1.592

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфного варианта rs12376586 в выборках больных параноидной шизофренией и в контрольных группах у татар

Генотип, аллель	Больные		Контроль		p	p_{fdr}	OR (CI95%)
	n_i	$p_i \pm s_p \text{ CI } (\%)$	n_i	$p_i \pm s_p \text{ CI } (\%)$			
rs12376586							
G/G	47	13.17 ± 1.79 9.84–17.12	94	24.54 ± 2.2 20.31–29.17	8.2E–05	0.999	0.47 (0.31–0.70)
G/A	162	45.38 ± 2.63 40.13–50.7	192	50.13 ± 2.55 45.01–55.25	0.196	0.881	—
A/A	148	41.46 ± 2.61 36.3–46.76	97	25.33 ± 2.22 21.05–29.99	3.2E–06	0.451	2.09 (1.51–2.89)
G	256	35.85 ± 1.79 32.33–39.49	380	49.61 ± 1.81 46.01–53.21	1.89E–07	0.05	0.57 (0.46–0.7)
A	458	64.15 ± 1.79 60.51–67.67	386	50.39 ± 1.81 46.79–53.99	1.89E–07	0.05	1.76 (1.43–2.17)
rs11141100							
G/G	45	12.61 ± 1.76 9.34–16.5	87	22.72 ± 2.14 18.61–27.24	3.3E–04	0.999	0.49 (0.32–0.74)
G/A	160	44.82 ± 2.63 39.58–50.14	185	48.3 ± 2.55 43.2–53.43	0.342	0.936	—
A/A	152	42.58 ± 2.62 37.39–47.89	111	28.98 ± 2.32 24.49–33.81	1.1E–04	0.999	1.82 (1.32–2.49)
G	250	35.01 ± 1.79 31.51–38.64	359	46.87 ± 1.8 43.29–50.47	6.72E–06	0.632	0.61 (0.49–0.75)
A	464	64.99 ± 1.79 61.36–68.49	407	53.13 ± 1.8 49.53–56.71	6.72E–06	0.632	1.64 (1.33–2.02)

в различной степени, сопровождается грубыми нарушениями нервной системы, приводящими к тяжелому слабоумию [10].

На экспериментальных моделях животных с болезнью Альцгеймера было установлено, что ген *MAMDC2*, высоко экспрессируемый в микроглии, положительно регулирует врожденный противовирусный ответ на нейротропную вирусную инфекцию [11]. Кроме того, секвенирование экзона выявило мутации *de novo* в 32 генах, включая *MAMDC2*, ассоциированные с умственной отсталостью [12]. Ученые из Турции идентифицировали ассоциацию хромосомного региона 9q21.12–21.31 с дефектом нервной трубки, а именно с менингомиелоцеле [13].

В исследуемой нами выборке больных и контроля татарской этнической принадлежности наиболее высокий уровень ассоциации параноидной шизофрении обнаружен с ОНП rs12376586. Гомозиготный генотип *rs12376586*G/G* у больных параноидной шизофренией встречался редко, в 13.17% случаев, а в контроле определялся чаще — в 24.54% случаев ($p = 8.02E-05$; OR = 0.47, CI95% 0.31–0.70). Частота генотипа *rs12376586*A/A* была значительно выше у больных ПШ, чем в контрольной группе индивидов (41.46 и 25.33% соответственно) ($p = 3.2E-06$, OR = 2.09, CI95% 1.51–2.89).

Поправка на множественное сравнение FDR показала отсутствие статистически значимых различий (*rs12376586*G/G* $p_{\text{fdr}} = 0.999$, *rs12376586*G/A* $p_{\text{fdr}} = 0.881$, *rs12376586*A/A* $p_{\text{fdr}} = 0.451$) (табл. 2).

Анализ распределения частот аллелей данного полиморфного локуса показал, что частота аллеля *rs12376586*G* у больных ПШ была ниже (35.85%), чем в контроле (49.61%). Аллель *rs12376586*A* у больных ПШ определялся в 64.15% случаев, а у здоровых — в 50.39%. Показатель отношения шансов для аллеля *rs12376586*G* составил 0.57 (CI95% 0.46–0.7), ($p = 1.89E-07$), а для аллеля *rs12376586*A* — 1.76 (CI95% 1.43–2.17). При введении поправки FDR уровень значимости остался статистически значимыми (*rs12376586*G* $p_{\text{fdr}} = 0.05$, *rs12376586*A* $p_{\text{fdr}} = 0.05$) (табл. 2).

Полиморфный однонуклеотидный вариант rs11141100 в исследуемой нами выборке больных и контроля татарской этнической принадлежности показал высокий уровень ассоциации с ПШ ($p = 6.72E-06$) (табл. 1).

У больных параноидной шизофренией частота гомозиготного генотипа *rs11141100*G/G* (12.61%) была значительно ниже таковой в контрольной группе (22.72%) ($p = 3.3E-04$, OR = 0.49, CI95% 0.32–0.74). Генотип *rs11141100*A/A* чаще встречался у больных ПШ — в 42.58%, чем в контрольной группе индивидов (28.98%) ($p = 1.1E-04$, OR = 1.82, CI95% 1.32–2.49). Частота аллеля *rs11141100*G* в группе здоровых индивидов была значительно выше (46.87%), чем у больных ПШ (35.01%) ($p = 6.72E-05$, OR = 0.61, CI95% 0.49–0.75). Частота аллеля *rs11141100*A* у больных ПШ (64.99%) превышала его частоту в контрольной группе, где составила 53.13% (OR = 1.64, CI95% 1.33–2.02). Однако после введения поправки FDR уровень значимости оказался статистически не значимым (*rs11141100*G/G* $p_{\text{fdr}} = 0.999$, *rs11141100*G/A* $p_{\text{fdr}} = 0.936$, *rs11141100*A/A* $p_{\text{fdr}} = 0.999$, *rs11141100*G* $p_{\text{fdr}} = 0.632$, *rs11141100*A* $p_{\text{fdr}} = 0.632$) (табл. 2).

Таким образом, в проведенном нами полногеномном исследовании впервые установлена ассоциация однонуклеотидного полиморфного варианта rs12376586 гена *MAMDC2*, расположенного в области 9q21.13 с развитием параноидной шизофрении у татар. Генетическим маркером риска развития параноидной шизофрении у индивидов татарской этнической принадлежности является аллель *rs12376586*A*. Генетическим маркером пониженного риска развития ПШ у индивидов татарской этнической принадлежности является аллель *rs12376586*G*.

Ранее (по данным литературы) ассоциация параноидной шизофрении с данной областью и геном *MAMDC2* не была выявлена ни в одной популяции. Результаты исследований по изучению его экспрессии, полиморфных вариантов весьма ограничены. Однако, учитывая данные об участии белка, кодируемого геном *MAMDC2*, в обмене гликозаминогликанов, можно предположить, что полиморфные варианты этого гена могут играть важную роль в формировании структуры наследственной предрасположенности к параноидной шизофрении у татар.

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

Автор выражает огромную благодарность сотрудникам Департамента психиатрической медицины и клинических нейронаук Кардиффского Университета г. Кардифф (Великобритания) М. О'Donovan, V. Escott-Price, М. Owen, G. Leonenko за советы по генерации и анализу данных и за участие в проекте.

Директору ИБГ УФИЦ РАН проф. Э.К. Хуснутдиновой за научное консультирование.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Li S., Li J., Liu J. *et al.* Regulatory variants at 2q33.1 confer schizophrenia risk by modulating distal gene TYW5 expression // *Brain*. 2022. V. 145. № 2. P. 770–786. <https://doi.org/10.1093/brain/awab357>
2. Trubetskov V., Pardiñas A.F., Qi T. *et al.* Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia // *Nature*. 2022 V. 604. № 7906. P. 502–508. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04434-5>
3. Ikeda M., Takahashi A., Kamatani Y. *et al.* Genome-Wide association study detected novel susceptibility genes for schizophrenia and shared trans-populations/diseases genetic effect // *Schizophr. Bull.* 2019. V. 45. № 4. P. 824–834. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby140>
4. Lam M., Chen C.Y., Li Z. *et al.* Comparative genetic architectures of schizophrenia in East Asian and European populations // *Nat. Genet.* 2019. V. 51. № 12. P. 1670–1678. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0512-x>
5. Pardiñas A.F., Holmans P., Pocklington A.J. *et al.* Common schizophrenia alleles are enriched in mutation-intolerant genes and in regions under strong background selection // *Nat. Genet.* 2018. V. 50. № 3. P. 381–389. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0059-2>
6. Purcell S., Neale B., Todd-Brown K. *et al.* PLINK: A toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis // *Am. J. Hum. Genet.* 2007. V. 81. № 3. P. 559–575. <https://doi.org/10.1086/519795>
7. Гареева А.Э. Полногеномное ассоциативное исследование риска развития шизофрении в Республике Башкортостан // *Генетика*. 2023. Т. 59. № 8. С. 954–963. <https://doi.org/10.31857/S0016675823080076>
8. Benjamini Y., Drai D., Elmer G., Kafkafi N., Golani I. Controlling the false discovery rate in behavior genetics research // *Behav. Brain Res.* 2001. V. 125. № 1-2. P. 279–284. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00297-2](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00297-2)
9. Kuniba H., Yoshiura K., Kondoh T. *et al.* Molecular karyotyping in 17 patients and mutation screening in 41 patients with Kabuki syndrome // *J. Hum. Genet.* 2009. V. 54. № 5. P. 304–309. <https://doi.org/10.1038/jhg.2009.30>
10. Carvalho S., Santos J.I., Moreira L. *et al.* Neurological disease modeling using pluripotent and multipotent stem cells: A key step towards understanding and treating mucopolysaccharidoses // *Biomedicines*. 2023 V. 11. № 4. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041234>
11. Wang Y., Luo W., Wang X. *et al.* MAMDC2, a gene highly expressed in microglia in experimental models of Alzheimers disease, positively regulates the innate antiviral response during neurotropic virus infection // *J. Infect.* 2022. V. 84. № 2. P. 187–204. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.12.004>
12. Anazi S., Maddirevula S., Fageih E. *et al.* Clinical genomics expands the morbid genome of intellectual disability and offers a high diagnostic yield // *Mol. Psychiatry*. 2017. V. 22. № 4. P. 615–624. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.113>
13. Bayri Y., Soylemez B., Seker A. *et al.* Neural tube defect family with recessive trait linked to chromosome 9q21.12-21.31 // *Childs Nerv. Syst.* 2015. V. 31. № 8. P. 1367–1370. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2753-z>

Novel Genetic Risk Marker for Paranoid Schizophrenia in the Chromosomal Region 9q21.13 in Tatars: A Genome-Wide Association Analysis

© 2024 A. E. Gareeva^{1, 2, 3 *}

¹*Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences. Ufa, 450054 Russia*

²*Kemerovo State University of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation. Kemerovo, 650000*

³*Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. Moscow, 125993*

*e-mail: annagareeva@yandex.ru

Schizophrenia, the most common severe mental illness, leads to a serious decrease in higher functions, mainly to a change in cognitive functions and perception of reality. Both genetic and environmental factors are involved in its pathogenesis; however, its genetic component still needs to be studied. The aim of the study was to identify genetic markers of paranoid schizophrenia in Tatars from the Republic of Bashkortostan. Genome-wide genotyping of DNA samples was carried out on the PsychChip biochip, which included 610,000 single nucleotide polymorphic variants (SNPs). The studied sample consisted of 357 patients with paranoid schizophrenia and 383 healthy individuals of Tatar ethnicity. As a result of the study, the association of the SNP rs12376586 of the *MAMDC2* gene located in the region 9q21.13 with the development of paranoid schizophrenia in Tatars living in the Republic of Bashkortostan was established for the first time.

Keywords: genetics, schizophrenia, genome-wide association analysis, ethnicity, ethnospecific markers, Republic of Bashkortostan, international consortium for psychiatric genetics PGC.