

УДК 577.2:616/618-008-03

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КОМОРБИДНОСТИ

Брагина Е.Ю., Фрейдин М.Б.

ФГНУ «НИИ медицинской генетики», г. Томск

### РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен проблеме генетических основ коморбидности. Обозначены основные направления в исследовании коморбидности с использованием современных высокотехнологических методов и подходов генетики, молекулярной биологии и биоинформатики. Приведены результаты исследований, показывающих генетическую специфичность в отношении комбинированных фенотипов, отличающуюся от изолированных болезней; рассматриваются вопросы межгенных и ген-средовых взаимодействий при коморбидных состояниях; обсуждается роль донуклеотидных полиморфных вариантов и структурных вариаций генома с развитием коморбидных состояний. Приведены результаты собственного исследования общих генов для обратных коморбидных заболеваний, таких как бронхиальная астма и туберкулез.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** коморбидность, синтропия, дистропия, гены.

### Введение

Термином «коморбидность» обозначают сочетание различных, преимущественно патологических, состояний, ухудшающее прогноз пациента. В 1970 г. профессор А. Feinstein предложил этот термин, изучая перспективы лечения рака у больных с разного рода сопутствующими хроническими нарушениями, включая ишемическую болезнь сердца, церебральный артериосклероз, нарушения функции легких и другие патологии [1]. В качестве особого варианта коморбидности может быть рассмотрено неслучайное сочетание болезней у индивидуума и его ближайших родственников, получившее название «синтропия», проявление которой обусловлено взаимодействием общих (синтропных) генов [2–4]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что синтропия – широко распространенное явление [11, 17–19], ярким примером которого служит частое сочетание сердечно-сосудистых, аллергических, аутоиммунных заболеваний.

В противоположность синтропии дистропия (обратная, отрицательная, противоположная коморбидность) проявляется взаимоисключением болезней на фенотипическом уровне [2–5]. В последнее время появились ге-

номные и транскриптомные данные, указывающие на участие определенных (дистропных) генов в этих антагонистических отношениях между болезнями [6].

Исследования, посвященные многим аспектам проблемы коморбидности, активно развиваются, в ходе них уточняется роль генетических факторов в развитии разных форм феномена сочетания болезней, включая синтропию, дистропию, а также коморбидность менделевских и многофакторных болезней [7]. Знания о патологическом фенотипе с позиций часто и редко сочетающихся (соответственно, синтропных и дистропных) болезней, в совокупности с результатами высокопроизводительных исследований и возможностями современных аналитических инструментов, способствуют пониманию патогенетических механизмов многих заболеваний и развитию новых стратегий их профилактики и лечения.

### Гены коморбидности

Для поиска причин совместного проявления патологических состояний применяются различные подходы, в том числе генетические. В последние несколько лет появились многие работы, оценивающие наборы генов, ассоциированных с сочетанными патологиями. Используя гипотезу генетической связи между многими болезнями, отраженной в понятии дизисом [8],

✉ Брагина Елена Юрьевна, тел. 8-913-823-4122;  
e-mail: elena.bragina72@gmail.com

удается выявить не только общие генетические варианты, но и определить новые локусы восприимчивости для каждого из коморбидных состояний. Таким способом, основываясь на генетическом анализе отдельных сердечно-сосудистых фенотипов (липопротеины высокой/низкой плотности, триглицериды, С-реактивный белок), установлены новые варианты в генах *HS3ST1* и *ECHDC3*, вызывающие повышенный риск болезни Альцгеймера [9]. Следует отметить, что поиск общих генов представляет важные результаты не только в случае изучения коморбидных состояний, но и для болезней, имеющих общие фенотипические проявления (например, хроническая обструктивная болезнь легких и астма) [10].

Согласно эпидемиологическим данным, аллергические болезни, такие как аллергический ринит, атопический дерматит (АД), бронхиальная астма (БА), часто сочетаются у одного индивидуума или последовательно сменяют друг друга в онтогенезе. Последовательный характер развития этих заболеваний, начиная с экземы в детском возрасте и заканчивая более тяжелыми проявлениями аллергии в виде БА и аллергического ринита у взрослых пациентов, в аллергологии принято называть «атопическим маршем» [11]. Семейное накопление случаев аллергических заболеваний указывает на важную роль генетических факторов в их развитии. Аллергические заболевания характеризуются изменениями в одних и тех же генах, включая *HLA*, *IL33*, *IL1RL1*, *IL13*, *RAD50*, *C11orf30*, *LRRC32* [12–14], свидетельствуя тем самым, что данные заболевания можно рассматривать в качестве примера синтропии.

Еще одним примером синтропии является цепь последовательных сердечно-сосудистых (артериальная гипертония, гипертрофия левого желудочка, инфаркт миокарда, дислипидемия, сердечная недостаточность) и метаболических (сахарный диабет 2-го типа, ожирение) событий, возникающих при воздействии многих факторов и затрагивающих многие физиологические и метаболические механизмы [15]. Основываясь на анализе 2110 генов, связанных с вышеперечисленными состояниями, идентифицированы 16 общих (синтропных) генов сердечно-сосудистого континуума (*ABCA1*, *ACE*, *ADRB2*, *AGT*, *AGTR1*, *ApoA1*, *ApoE1*, *CETP*, *GNB3*, *IL6*, *LIPC*, *LPL*, *MTHFR*, *NOS3*, *SELE*, *TNF*) [16].

Аутоиммунные болезни также часто совместно реализуются у одного пациента, например, риск сахарного диабета 1-го типа значительно возрастает у пациентов с рассеянным склерозом в анамнезе [17], также в клинической практике наблюдается развитие аутоиммунного тиреоидита у пациентов с ревматоидным артритом [18], а среди больных целиакией чаще

выявляется коморбидность с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы и сахарным диабетом 1-го типа [19]. Результаты генетических исследований аутоиммунных заболеваний (целиакия, рассеянный склероз, псориаз, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, сахарный диабет 1-го типа) и болезни Крона, показали, что практически половина выявленных генетических маркеров (44%) связаны сразу с несколькими из этих болезней [20].

В последнее время клинические и эпидемиологические данные подтверждают связь между остеопорозом и развитием сердечно-сосудистой патологии [21], причем эти наблюдения отмечаются не только у возрастных, но и молодых пациентов, свидетельствуя о том, что помимо возраста существуют и другие общие патогенетические факторы этих заболеваний [22]. Использование антирезорбтивных лекарственных препаратов повышает риск сердечно-сосудистой патологии [23]. Положительный эффект статинов, инсулина и антигипертензивных средств на повышение костной массы подтверждает существование общих патофизиологических механизмов остеопороза и сердечно-сосудистых болезней [24]. Предположительно, в основе коморбидности сердечно-сосудистых заболеваний и нарушений, связанных со снижением плотности и изменением микроструктуры костей, могут быть общие гены, вовлеченные в процессы атерогенеза и ремоделирования костной ткани, такие как *ApoE*, *OPG*, *TGFβ1*, *ERα*, *VDR* и многие другие [25].

Отмечена значительная коморбидность между биполярным расстройством и мигренью: у индивидов с биполярным расстройством значительно чаще встречается мигрень (24,8%), чем в популяции в целом (10,3%) [26]. Клиническая взаимообусловленность этих заболеваний к настоящему времени подкреплена генетическими данными об общих хромосомных регионах сцепления и отдельных генах, изменения в которых критичны для развития обеих болезней, например, гены кальциевых каналов *CACNA1A* и *CACNA1C* [27].

Коморбидность значительно распространена не только среди многофакторных болезней. Так, фенотипические и генетические связи между менделевскими и многофакторными болезнями обнаружены в работе D.R. Blair et al. (2013), и основаны на исследовании 110 млн медицинских записей пациентов. Авторы обнаружили сотни сопутствующих заболеваний, ассоциированных с менделевскими болезнями, и продемонстрировали, что гены менделевских болезней, в том числе определяют риск развития многофакторной патологии [28].

Альтернативные коморбидности отношения между болезнями человека, когда развитие одного заболевания

снижает или совсем исключает риск развития другой патологии, также становятся предметом генетических исследований.

Клинические проявления атопического дерматита (АД) и псориаза характеризуются эпидермальными дефектами, а также существенными нарушениями локальной и системной иммунологической реактивности. Несмотря на их высокую распространенность, АД и псориаз очень редко развиваются совместно у одного индивида. Полногеномные исследования выявляют высокую степень геномного перекрытия между локусами подверженности АД и псориазу, свидетельствуя о том, что в их развитие вовлечены общие молекулярные механизмы. В результате мета-анализа полногеномных исследований показано, что реализация либо АД, либо псориаза осуществляется благодаря антагонистическим эффектам в 6 общих геномных регионах, преимущественно за счет нарушений в генах эпидермальной дифференцировки и иммунного ответа. Наиболее значимый вариант rs6596086 в интроне гена *RAD50* (5q31.1) предрасполагает к АД и снижает риск развития псориаза (для АД  $OR = 1,17$ ; для псориаза  $OR = 0,88$ ,  $p = 6,3 \cdot 10^{-7}$ ). Авторы предположили, что общие для АД и псориаза регионы в геноме могут нести отпечаток балансирующего отбора, так как выявленные общие гены с разными эффектами на развитие этих болезней в большинстве случаев связаны с адаптивными иммунологическими функциями [29].

В настоящее время показана эволюционная связь между разными классами болезней и получены доказательства эволюционного влияния на их сочетанность. Гены, относящиеся к гематологическим, иммунологическим и респираторным болезням, имеют высокий эволюционный темп, в то время как гены, влияющие на морфологические признаки, такие как анатомические структуры, обладают невысокими темпами эволюции. Значительная коморбидность наблюдается между заболеваниями, гены подверженности которым связывает схожий эволюционный темп [30]. Адаптивный отбор в пользу инверсии в регионе 16p11.2, широко распространенной в разных популяциях, начиная от 10% у жителей восточной части Африки до 49% у жителей северной Европы, накладывает отпечаток на развитие астмы у пациентов с ожирением [31].

Многочисленные исследования демонстрируют, что у лиц, страдающих нейродегенеративными расстройствами (болезнь Паркинсона, шизофрения, болезнь Альцгеймера), как правило, снижен риск онкологических заболеваний [32]. Этот очевидный противораковый эффект при многих важных нейродегенеративных патологиях обозначен термином «обратная коморбидность» [5]. Одним из возможных объяснений взаимоисключе-

ния нейродегенеративного расстройства и рака является общий механизм, регулирующий выживание клеток. Предполагаемый механизм может быть связан с регуляцией переключения из состояния клеточной смерти (фенотип нейродегенеративного заболевания) в состояние выживаемости и деления (фенотип рака). В результате транскриптомного мета-анализа обнаружено значительное число общих генов, ассоциированных как с развитием рака, так и развитием нейродегенеративных заболеваний, включая гены, вовлеченные в PIN1-, Wnt- и p53-сигнальные пути; при этом гипо- или гиперэкспрессия генов зависела от типа патологии [6].

Приведенные выше примеры показывают, что основным результатом исследования коморбидности для патологий различных физиологических систем является общность наследственных факторов развития сочетанных болезней. Значимость отдельных нарушений в общих генах подтверждается также и в развитии редко сочетающихся заболеваний, предполагая, что одни и те же биологические механизмы могут действовать по-разному на развитие разных болезней.

### Следствие межгенных и гено-средовых взаимодействий в контексте коморбидности

Из клинической практики хорошо известно, что коморбидность накладывает ощутимый отпечаток на многие проявления основного заболевания. Нередко эффекты наблюдаемых генетических ассоциаций для одной болезни проявляются только в случае ее коморбидности с другой патологией, показывая иным образом складывающиеся межгенные взаимодействия по сравнению с отдельными патологиями и модифицирующее влияние другой патологии в контексте коморбидности. Примером этого является связь инактивирующих мутаций R510X и 2282del4 гена филагрина (*FLG*) с АД и БА, развивающейся на фоне АД, которая редко выявляется у пациентов, страдающих только астмой [33]. Недавно показана связь полиморфного варианта гена *KCNE4* (rs12621643) с аллергическим ринитом, но особенно интересным в свете коморбидности является тот факт, что манифестация БА может нивелировать эффект данного полиморфизма на развитие аллергического ринита [34]. Уменьшение риска развития БА, ассоциированного с полиморфизмом rs6737848 гена *SOC5*, также является важным следствием модифицирующего влияния гельминтных инвазий, вызванных *O. felinus* в качестве фактора, на развитие аллергических болезней [35].

Ассоциации отдельных генных вариантов, предрасполагающих именно к сочетанному проявлению, которые в большинстве случаев не связаны с развити-

ем отдельных болезней, установлены в полногеномных ассоциативных работах у коморбидных пациентов с алкогольной зависимостью и депрессией [36], мигренью и биполярным расстройством [37]. В результате ассоциативного исследования генетического профиля пациентов, имеющих сочетание четырех патологических состояний (ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертония и гиперхолестеринемия), не найдено общих вариантов генов в сравнении с выборкой пациентов с одной патологией – ишемической болезнью сердца [7]. Данные наблюдения предполагают этиологическую генетическую специфичность в отношении комбинированных фенотипов, отчасти отличающуюся от изолированных болезней.

К сожалению, подобного рода работы весьма затруднительны для обратных коморбидных заболеваний по той причине, что такие пациенты редко встречаются в клинической практике. Для поиска генов, способствующих подавлению одного заболевания в контексте другого, могут быть применимы другие методологии, например полногеномное/экзомное секвенирование пациентов и членов их семей. Недавно данный подход был применен для исследования пациентов с синдромом активации макрофагов (САМ) в сочетании с ювенильным артритом, в результате чего обнаружены редкие генетические изменения, значительно различающиеся между пациентами с ювенильным артритом в сочетании с САМ и без такого сочетания [38]. У 35,7% пациентов с ювенильным артритом,отягощенным САМ, в сравнении с 13,7% пациентов без САМ, выявлено гетерозиготное носительство вариантов генов (*LYST*, *MUNC13-4*, *STXBP2*), нарушения в которых приводят к дефекту механизмов Т-клеточной цитотоксичности.

### Структурные вариации в геноме и коморбидность

В настоящее время накоплено много примеров связи однонуклеотидных полиморфизмов с развитием коморбидных состояний, которые пополняются сведениями о возможном вкладе структурных вариаций генома в процесс развития коморбидности. Растет количество сообщений об общих структурных изменениях генов, в частности вариаций по числу копий генов у пациентов с разными нарушениями развития головного мозга [39], что указывает на то, что многие нервно-психические расстройства обусловлены одним генетическим дефектом [40]. Так, хромосомная дупликация 16p11.2 (chr16: 29, 554, 843-30, 105, 652), связанная с задержкой развития, умственной отсталостью, поведенческими проблемами, аутизмом, шизоф-

ренией и биполярным расстройством, обнаружена у пациентов с болезнью Альцгеймера в сочетании с психозом, но не найдена у пациентов только с болезнью Альцгеймера [41].

Известно, что достаточно часто клиническое течение и терапия БА осложняются ожирением. Доля общей генетической компоненты для этих двух заболеваний составляет 8% [42]. Небольшая инверсия 16p11.2 (0,45 Мб), может оказывать влияние на совместное проявление БА и ожирения. Присутствие инверсии оказывает значительный защитный эффект на развитие БА, который усиливается у пациентов с ожирением. Данная инверсия сильно коррелирует с уровнем экспрессии соседних генов, особенно *TUFM*, продукт которого участвует в трансляционных процессах в митохондриях, и других генов-кандидатов, важных для развития астмы (*IL27*) и ожирения (*APOB48R* и *SH2B1*), что может объяснять ее защитную роль для развития заболевания [31].

Показано, что у пациентов с синдромом Дауна чаще развивается лейкемия и рак яичка, а также существенно снижен риск развития рака молочной железы [43]. Этот факт защиты от развития некоторых солидных опухолей у пациентов с синдромом Дауна инициировал поиск генов-супрессоров, расположенных на 21-й хромосоме, эффект которых может усиливаться в дозозависимой манере. Идентифицирован микро-РНК кластер, включающий *miR-LET7C*, *miR-152B2* и *miR-99A*, а также гены *BTG3*, *BAGE*, *TPTE*, которые располагаются в регионах, наиболее часто попадающих под структурные изменения хромосомного материала, и гипохэкспрессируются при раке [44].

### Сетевая биология и анализ коморбидности

Учитывая гетерогенность отдельных заболеваний, а тем более их взаимодействие друг с другом, для их исследования выглядит более привлекательным подход сетевой биологии, обладающий потенциалом для моделирования множества причинно-следственных связей между генетической предрасположенностью, воздействием средовых и других факторов, в конечном счете, приводящих к различным клиническим фенотипам и терапевтическим ответам у отдельных пациентов.

Одним из первых комплексных исследований корреляций множества патологических фенотипов человека является работа А. Rzhetsky et al. (2007), которые проанализировали взаимосвязь между 161 заболеванием, используя фактические данные о сопутствующих болезнях, основанные на 1,5 млн записей пациентов. В результате была зафиксирована генетическая связь между аутизмом, который проявляется в детстве,

и такими заболеваниями, как биполярное расстройство и шизофрения, проявляющимися в более позднем возрасте [45].

Основываясь на анализе связей между 1284 болезнями и 1777 генами, весь спектр патологий человека представлен в глобальной сети взаимодействий между генами и болезнями, названной «дизисом». Сеть заболеваний характеризуется множеством связей, как между отдельными болезнями, так и между классами болезней, предполагая в некоторой степени общее генетическое происхождение большинства болезней [8].

Многие конвергентные молекулярные пути для коморбидных болезней обнаружены с использованием интегрированных подходов сетевой биологии. Например, с помощью сетевого анализа обнаружено свыше 400 общих генов, ассоциированных с болезнью Паркинсона и сахарным диабетом 2-го типа [46]. На основе этих и подобных исследований, а также по мере появления новых методологий для оценки генетических связей между коморбидными болезнями, знаний о патобиологии отдельных болезней человека, получены важные сведения, которые в перспективе могут быть использованы для пересмотра существующей классификации болезней. Необходимо отметить важность исследования генетического профиля не только для часто сочетающихся, но и для редко сочетающихся патологических состояний у одного индивидуума, что может быть весьма полезным для идентификации маркеров подверженности и поиска новых лекарственных мишеней.

В контексте исследования генетических причин редкого совместного проявления атопической БА и туберкулеза нами выполнен анализ общих белков с использованием методологии построения и анализа ассоциативных сетей. В результате анализа общих и специфических для каждого из этих заболеваний белков и оценки молекулярно-генетических взаимодействий между ними в сравнении со случайно выбранными парами болезней показана тесная связь между астмой и туберкулезом. Высокая связанность была обнаружена также для онкологических (рак легких, колоректальный рак, рак простаты) и нейродегенеративных (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и шизофрения) пар болезней, известных своими дистропными отношениями [47]. Подобным же образом для коморбидных болезней на примере преэклампсии, ожирения и сахарного диабета показана выраженная связь между белками, которая не наблюдалась для случайно выбранных пар болезней [48].

На основе анализа ассоциативных сетей выявлены 19 общих для БА и туберкулеза генов (*IL2*, *IL8*, *IL10*, *IL12B*, *TNFA*, *IFNG*, *HLA-DQB1*, *HLA-DRB1*, *CCL2*,

*IL1B*, *IL4*, *IL6*, *CXCL10*, *SPP1*, *VDR*, *SLC11A1*, *TNFRSF1B*, *CD4*, *CD79A*), которые, согласно нашей гипотезе, могут быть вовлечены в сигнальные пути, способные регулироваться во взаимно противоположных направлениях, таким образом предотвращая одновременное проявление этих болезней. Для проверки этой гипотезы для SNPs в общих генах оценен функциональный эффект *in silico*. Для 617 SNPs, локализованных в 5' и 5'-UTR регионах общих генов, с частотой минорного аллеля у европеоидов не менее 5% выполнена оценка регуляторного потенциала, при помощи RegulomeDB (база данных аннотированных SNPs, учитывающая компьютерные и экспериментальные данные). Согласно оценке, 487 SNPs обладают в разной степени регуляторным эффектом в соответствии с найденным баллом (score), ранжированным от 1 до 6, а 24 SNPs – максимальным регуляторным потенциалом (score = 1). Реальная функциональная роль для выбранных SNPs будет оценена в эксперименте *in vitro*.

## Заключение

Таким образом, исследование молекулярно-генетических причин развития коморбидности является важным и актуальным направлением. В настоящее время понимание механизмов реализации заболеваний, а в большей степени их сочетаний, и создание эффективных лекарств невозможно без использования знаний о функционировании молекулярно-генетических сетей, функциональных эффектов генетических полиморфизмов в индивидуальных геномах, генно-средовых взаимодействиях, в совокупности составляющих сетевую медицину. Данные генетического профиля изолированных болезней и их разных сочетаний позволили получить подтверждение роли наследственной информации для коморбидности. Благодаря использованию разных методологий, в том числе глобальных сетей (например, генов, белков и т.д.) для изучения изолированных патологий и их частых и редких сочетаний, получены важные сведения о кластеризации отдельных болезней, характере взаимодействия между объектами в сети, особенностях метаболических и сигнальных связей, что позволяет надеяться на значительный прогресс в ближайшее время в области исследования широко распространенных заболеваний.

*Исследование выполняется при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 15-04-05852.*

## Литература

1. *Feinstein A.R.* Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease // *J. Chron. Dis.* 1970. Vol. 23, № 7. P. 455–468.

2. Пузырев В.П. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека // Мед.генетика. 2008. Т. 7, № 9. С. 3–9.
3. Pfandler M., von Seht L. Iber Syntropie von Krankheitszuständen // Z. Kinderheilk. 1921. Bd. 30. S. 298–313.
4. Пузырев В.П., Фрейдлин М.Б. Genetic view on the phenomenon of combined diseases in man // Acta Naturae. 2009. V. 1, № 3. P. 52–57.
5. Tabarés-Seisdedos R., Rubenstein J.L. Inverse cancer comorbidity: a serendipitous opportunity to gain insight into CNS disorders // Nat. Rev. Neurosci. 2013. V. 14. P. 293–304.
6. Ibáñez K., Boullosa C., Tabarús-Seisdedos R. et al. Molecular evidence for the inverse comorbidity between central nervous system disorders and cancers detected by transcriptomic meta-analyses // PLoS Genetics. 2014. V. 10. P. e1004173.
7. Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека // Генетика. 2015. Т. 51, № 4. С. 491–502.
8. Gob K.I., Cusick M.E., Valle D. et al. The human disease network // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2007. Vol. 104. № 21. P. 8685–8690.
9. Desikan R.S., Schork A.J., Wang Y. et al. Polygenic Overlap Between C-Reactive Protein, Plasma Lipids and Alzheimer's Disease // Circulation. 2015. V. 131, № 23. P. 2061–2069. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015489.
10. Postma D.S., Kerckhof M., Boezen H.M., Koppelman G.H. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: common genes, common environments? // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2011. V. 183, № 12. P. 1588–1594. doi: 10.1164/rccm.201011-1796PP.
11. Bergmann R.L., Wahn U., Bergmann K.E. The allergy march: from food to pollen // Environ Toxicol. Pharmacol. 1997. V. 4, № 1–2. P. 79–83.
12. Фрейдлин М.Б., Пузырев В.П. Анализ генетической предрасположенности к туберкулезу легких в русской популяции // Генетика. 2010. Т. 46, № 2. С. 255–261.
13. Li J., Zhang Y., Zhang L. Discovering susceptibility genes for allergic rhinitis and allergy using a genome-wide association study strategy // Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2015. V. 15, № 1. P. 33–40. doi: 10.1097/ACI.0000000000000124.
14. Portelli M.A., Hodge E., Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association // Clin. Exp. Allergy. 2015. Vol. 45, № 1. P. 21–31. doi: 10.1111/cea.12327.
15. Пузырев В.П. Феномно-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний // Вестник Российской академии наук. 2011. № 9. С. 17–27.
16. Пузырев В.П., Степанов В.А., Махеева О.А. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума // Медицинская генетика. 2009. № 3. С. 31–48.
17. Tetley P., Simpson S. Jr., Taylor B.V., van der Mei I.A. The co-occurrence of multiple sclerosis and type 1 diabetes: shared aetiological features and clinical implication for MS aetiology // J. Neurol. Sci. 2015. V. 348, № 1–2. P. 126–131. doi: 10.1016/j.jns.2014.11.019.
18. Lazúrová I., Jochmanová I., Benbatchi K., Sotak S. Auto-immune thyroid disease and rheumatoid arthritis: relationship and the role of genetics // Immunol. Res. 2014. V. 60, № 2–3. P. 193–200. doi: 10.1007/s12026-014-8598-9.
19. Buyssebaert M. Coeliac disease in patients with type 1 diabetes mellitus and auto-immune thyroid disorders // Acta Gastroenterol. Belg. 2003. V. 66, № 3. P. 237–240.
20. Cotsapas C., Voight B.F., Rossin E. et al. Pervasive sharing of genetic effects in autoimmune disease // PLoS Genet. 2011. V. 7, № 8. e1002254. doi: 10.1371/journal.pgen.1002254.
21. Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A. et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease // Am. J. Cardiol. 2005. V. 96, № 8. P. 1059–1063.
22. Ramsey-Goldman R., Manzi S. Association of osteoporosis with cardiovascular disease in women with systemic lupus erythematosus // Arthritis and Rheumatism. 2001. V. 44. P. 2338–2341.
23. McFarlane S.I., Muniyappa R., Shin J.J., Baktiyar G., Sowers J.R. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and boned arteries, is there a link? // Endocrine. 2004. V. 23, № 1. P. 1–10.
24. Marini F., Brandi M.L. Genetic determinants of osteoporosis: common bases to cardiovascular diseases? // Int. J. Hypertens. 2010. pii: 394579. doi: 10.4061/2010/394579.
25. Sprini D., Rini G.B., Di Stefano L. et al. Correlation between osteoporosis and cardiovascular disease // Clin. Cases Miner Bone Metab. 2014. V. 11, № 2. P. 117–119.
26. McIntyre R.S., Konarski J.Z., Wilkins K. et al. The prevalence and impact of migraine headache in bipolar disorder: results from the Canadian Community Health Survey // Headache. 2006. V. 46, № 6. P. 973–982.
27. Oedegaard K.J., Greenwood T.A., Lunde A. et al. A genome-wide linkage study of bipolar disorder and co-morbid migraine: replication of migraine linkage on chromosome 4q24, and suggestion of an overlapping susceptibility region for both disorders on chromosome 20p11 // J. Affect Disord. 2010. V. 122, № 1–2. P. 14–26. doi: 10.1016/j.jad.2009.06.014.
28. Blair D.R., Lyttle C.S., Mortensen J.M. et al. A nondegenerate code of deleterious variants in Mendelian loci contributes to complex disease risk // Cell. 2013. V. 26, № 155 (1). P. 70–80. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.030.
29. Baurecht H., Hotze M., Brand S. et al. Genome-wide comparative analysis of atopic dermatitis and psoriasis gives insight into opposing genetic mechanisms // Am. J. Hum. Genet. 2015. V. 96, № 1. P. 104–120. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.004.
30. Park S., Yang J.S., Kim J. et al. Evolutionary history of human disease genes reveals phenotypic connections and comorbidity among genetic diseases // Sci. Rep. 2012. V. 2. P. 757. doi: 10.1038/srep00757.
31. González J.R., Céceres A., Esko T. et al. A common 16p11.2 inversion underlies the joint susceptibility to asthma and obesity // Am. J. Hum. Genet. 2014. V. 94, № 3. P. 361–372. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.01.015.
32. Tabarés-Seisdedos R., Dumont N., Baudot A. et al. No paradox, no progress: inverse cancer comorbidity in people with other complex diseases // Lancet Oncol. 2011. V. 12. P. 604–608.
33. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // Nat. Genet. 2006. V. 38. P. 441–446.
34. Фрейдлин М.Б., Брагина Е.Ю., Салтыкова И.В. и др. Влияние дополнительной болезни (коморбидности) на ассоциацию аллергического ринита с вариантом rs12621643 гена KCNE4 // Генетика. 2013. Т. 49, № 4. С. 541–544.
35. Saltykova I.V., Ogorodova L.M., Bragina E.Yu. et al. *Opisthorchis felinus* liver fluke invasion is an environmental factor modifying genetic risk of atopic bronchial asthma // Acta Trop. 2014. V. 139. P. 53–56. doi: 10.1016/j.actatropica.2014.07.004.
36. Edwards A.C., Aliev F., Bierut L.J. et al. Genome-wide association study of comorbid depressive syndrome and alcohol dependence // Psychiatr. Genet. 2012. V. 22, № 1. P. 31–41. doi: 10.1097/YPG.0b013e32834acd07.

37. Jacobsen K.K., Nievergelt C.M., Zayats T. et al. Genome wide association study identifies variants in NBEA associated with migraine in bipolar disorder // *J. Affect Disord.* 2014. V. 172. P. 453–461. doi: 10.1016/j.jad.2014.10.004.
38. Kaufman K.M., Linghu B., Szustakowski J.D. et al. Whole-exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis // *Arthritis Rheumatol.* 2014. V. 66, № 12. P. 3486–3495. doi: 10.1002/art.38793.
39. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases // *Curr. Genomics.* 2008. V. 9, № 7. P. 452–465. doi: 10.2174/138920208786241216.
40. Martin J., Cooper M., Hamsberg M.L. et al. Biological overlap of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: evidence from copy number variants // *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.* 2014. V. 53, № 7. P. 761–770. e26. doi: 10.1016/j.jaac.2014.03.004.
41. Zheng X., Demirci F.Y., Barmada M.M. et al. A Rare duplication on chromosome 16p11.2 is identified in patients with psychosis in Alzheimer's disease // *PLoS One.* 2014. V. 9, № 11. P.e111462. doi: 10.1371/journal.pone.0111462.
42. Hallstrand T.S., Fischer M.E., Wurfel M.M. et al. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins // *J. Allergy Clin Immunol.* 2005. V. 116, № 6. P. 1235–1241.
43. Catalá-Lypez F., Suárez-Pinilla M., Suárez-Pinilla P. et al. Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: a meta-analysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies // *Psychother. Psychosom.* 2014. V. 83, № 2. P. 89–105. doi: 10.1159/000356498.
44. Forés-Martos J., Cervera-Vidal R., Chirivella E. et al. A genomic approach to study Down syndrome and cancer inverse comorbidity: untangling the chromosome 21 // *Front Physiol.* 2015. V. 6. P. 10. doi: 10.3389/fphys.2015.00010.
45. Rzhetsky A., Wajngurt D., Park N., Zheng T. Probing genetic overlap among complex human phenotypes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104. P. 11694–11699.
46. Santiago J.A., Potashkin J.A. Integrative Network Analysis Unveils Convergent Molecular Pathways in Parkinson's Disease and Diabetes // *PLoS One.* 2013. V. 8, № 12. P. e83940. doi: 10.1371/journal.pone.0083940.
47. Bragina E.Yu., Tiys E.S., Freidin M.B. et al. Insights into pathophysiology of dystrophy through the analysis of gene networks: an example of bronchial asthma and tuberculosis // *Immunogenetics.* 2014. V. 66, № 7–8. P. 457–465. doi: 10.1007/s00251-014-0786-1.
48. Glotov A.S., Tiys E.S., Vashukova E.S. et al. Molecular association of pathogenetic contributors to pre-eclampsia (pre-eclampsia asociome) // *BMC Syst. Biol.* 2015. V. 9. Suppl 2. S4. doi: 10.1186/1752-0509-9-S2-S4.

Поступила в редакцию 29.07.2015 г.

Утверждена к печати 13.11.2015 г.

Брагина Елена Юрьевна (✉) – канд. биол. наук, науч. сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики (г. Томск).

Фрейдin Максим Борисович – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник лаборатории популяционной генетики НИИ медицинской генетики (г. Томск).

✉ Брагина Елена Юрьевна, тел. 8-913-823-4122; e-mail: elena.bragina72@gmail.com

## MOLECULAR GENETIC STUDIES OF COMORBIDITY

Bragina Ye.Yu., Freidin M.B.

Research Institute for Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

This review focuses at the problem of the genetic basis of comorbidity. We discuss the concepts and terms relating to combinations of diseases. The guidelines of the study of comorbidity using modern high throughput methods and approaches of genetics, molecular biology and bioinformatics are designated. In this review we present results of studies showing genetic specificity for the combined phenotypes different from the isolated disease, we consider gene-gene and gene-environment interactions in comorbidity. We also discuss the role of single nucleotide polymorphisms and structural genome variations in the development of comorbidity.

Own results of researching shared genes of inversely comorbid diseases like as bronchial asthma and tuberculosis are presented.

**KEY WORDS:** comorbidity, syntropy, dystrophy, genes.

*Bulletin of Siberian Medicine*, 2015, vol. 14, no. 6, pp. 94–102

## References

- Feinstein A.R. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J. Chron. Dis.*, 1970, vol. 23, no. 7, pp. 455–468.
- Puzyrev V.P. Geneticheskuy vzglyad na fenomen sozetannoy patologii u zeloveka [Genetic view on the phenomenon of combined pathology in human]. *Med. Genetika – Medical Genetics*, 2008, vol. 7, no. 9, pp. 3–9 (in Russian).
- Pfaundler M., von Seht L. Ueber Syntropie von Krankheitszuständen. *Z. Kinderheilk*, 1921, Bd. 30. S. 298–313.
- Puzyrev V.P., Freidin M.B. Genetic view on the phenomenon of combined diseases in man. *Acta Naturae*, 2009, vol. 1, no. 3, pp. 52–57.
- Tabarés-Seisdedos R., Rubenstein J.L. Inverse cancer comorbidity: a serendipitous opportunity to gain insight into CNS disorders. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2013, vol. 14, pp. 293–304.
- Ibáñez K., Boullosa C., Tabarés-Seisdedos R. et al. Molecular evidence for the inverse comorbidity between central nervous system disorders and cancers detected by transcriptomic meta-analyses. *PLoS Genetics*, 2014, vol. 10, pp. e1004173.
- Puzyrev V.P. Geneticheskiye osnovi komorbidnosti u zeloveka [Genetic Bases of Human Comorbidity]. *Genetika – Genetics*, 2015, vol. 51, no. 4, pp. 491–502 (in Russian).
- Goh K.I., Cusick M.E., Valle D. et al. The human disease network. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2007, vol. 104, no. 21, pp. 8685–8690.
- Desikan R.S., Schork A.J., Wang Y. et al. Polygenic Overlap Between C-Reactive Protein, Plasma Lipids and Alzheimer's Disease. *Circulation*, 2015, vol. 131, no. 23, pp. 2061–2069. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015489.
- Postma D.S., Kerkhof M., Boezen H.M., Koppelman G.H. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: common genes, common environments? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2011, vol. 183, no. 12, pp. 1588–1594. doi: 10.1164/rccm.201011-1796PP.
- Bergmann R.L., Wahn U., Bergmann K.E. The allergy march: from food to pollen. *Environ Toxicol. Pharmacol.*, 1997, vol. 4, no. 1–2, pp. 79–83.
- Freidin M.B., Puzyrev V.P. Analiz geneticheskoy predispozitsionnoy k tuberkulezu legkih v russkoy populjacii [Analysis of Genetic Predisposition to Pulmonary Tuberculosis in Native Russians]. *Genetika – Genetics*, vol. 46, no. 2, pp. 255–261 (in Russian).
- Li J., Zhang Y., Zhang L. Discovering susceptibility genes for allergic rhinitis and allergy using a genome-wide association study strategy. *Curr. Opin. Allergy Clin Immunol.*, 2015, vol. 15, no. 1, pp. 33–40. doi: 10.1097/ACI.0000000000000124.
- Portelli M.A., Hodge E., Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome-wide association. *Clin. Exp. Allergy.*, 2015, vol. 45, no. 1, pp. 21–31. doi: 10.1111/cea.12327.
- Puzyrev V.P. Fenomno-genomniye odnoscheniya i patogenetika mnogofaktornih sabolevaniy [Fenom-genomic relationships and pathogenetics of multifactorial diseases]. *Vestnik Rossiyskoy akademii nauk – Herald of the Russian Academy of Sciences*, 2011, no. 9, pp. 17–27 (in Russian).
- Puzyrev V.P., Stepanov V.A., Makeyeva O.A. Syntropniye geny bolezney serdechno-sosudistogo kontinuum [Syntrophy genes of diseases of the cardiovascular continuum]. *Med. genetika – Medical Genetics*, 2009, no. 3, pp. 31–48 (in Russian).
- Tetty P., Simpson S. Jr., Taylor B.V., van der Mei I.A. The co-occurrence of multiple sclerosis and type 1 diabetes: shared aetiological features and clinical implication for MS aetiology. *J. Neurol. Sci.*, 2015, vol. 348, no. 1–2, pp. 126–131. doi: 10.1016/j.jns.2014.11.019.
- Lazúrová I., Jochmanová I., Benhatchi K., Sotak S. Auto-immune thyroid disease and rheumatoid arthritis: relationship and the role of genetics. *Immunol. Res.*, 2014, vol. 60, no. 2–3, pp. 193–200. doi: 10.1007/s12026-014-8598-9.
- Buyschaert M. Coeliac disease in patients with type 1 diabetes mellitus and auto-immune thyroid disorders. *Acta Gastroenterol. Belg.*, 2003, vol. 66, no. 3, pp. 237–240.
- Cotsapas C., Voight B.F., Rossin E. et al. Pervasive sharing of genetic effects in autoimmune disease. *PLoS Genet.*, 2011, vol. 7, no. 8. e1002254. doi: 10.1371/journal.pgen.1002254.
- Marcovitz P.A., Tran H.H., Franklin B.A. et al. Usefulness of bone mineral density to predict significant coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 2005, vol. 96, no. 8, pp. 1059–1063.
- Ramsey-Goldman R., Manzi S. Association of osteoporosis with cardiovascular disease in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism*, 2001, vol. 44, pp. 2338–2341.
- McFarlane S.I., Muniyappa R., Shin J.J., Bahtiyar G., Sowers J.R. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and banded arteries, is there a link? *Endocrine*, 2004, vol. 23, no. 1, pp. 1–10.
- Marini F., Brandi M.L. Genetic determinants of osteoporosis: common bases to cardiovascular diseases? *Int. J. Hypertens.*, 2010. pii: 394579. doi: 10.4061/2010/394579.
- Sprini D., Rini G.B., Di Stefano L. et al. Correlation between osteoporosis and cardiovascular disease. *Clin. Cases Miner Bone Metab.*, 2014, vol. 11, no. 2, pp. 117–119.
- McIntyre R.S., Konarski J.Z., Wilkins K. et al. The prevalence and impact of migraine headache in bipolar disorder: results from the Canadian Community Health Survey. *Headache*, 2006, vol. 46, no. 6, pp. 973–982.
- Oedegaard K.J., Greenwood T.A., Lunde A. et al. A genome-wide linkage study of bipolar disorder and co-morbid migraine: replication of migraine linkage on chromosome 4q24, and suggestion of an overlapping susceptibility region for both disorders on chromosome 20p11. *J. Affect Disord.*, 2010, vol. 122, no. 1–2, pp. 14–26. doi: 10.1016/j.jad.2009.06.014.
- Blair D.R., Lyttle C.S., Mortensen J.M. et al. A nondegenerate code of deleterious variants in Mendelian loci contributes to complex disease risk. *Cell*, 2013, vol. 26, no. 155 (1), pp. 70–80. doi: 10.1016/j.cell.2013.08.030.
- Baurecht H., Hotze M., Brand S. et al. Genome-wide comparative analysis of atopic dermatitis and psoriasis gives insight into opposing genetic mechanisms. *Am. J. Hum. Genet.*, 2015, vol. 96, no. 1, pp. 104–120. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.12.004.
- Park S., Yang J.S., Kim J. et al. Evolutionary history of human disease genes reveals phenotypic connections and comorbidity among genetic diseases. *Sci Rep.*, 2012, vol. 2, pp. 757. doi: 10.1038/srep00757.
- González J.R., Cáceres A., Esko T. et al. A common 16p11.2 inversion underlies the joint susceptibility to asthma and obesity. *Am J Hum Genet.*, 2014, vol. 94, no. 3, pp. 361–372. doi: 10.1016/j.ajhg.2014.01.015.
- Tabarés-Seisdedos R., Dumont N., Baudot A. et al. No paradox, no progress: inverse cancer comorbidity in people with other complex diseases. *Lancet Oncol.*, 2011, vol. 12, pp. 604–608.
- Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.*, 2006, vol. 38, pp. 441–446.
- Freidin M.B., Bragina Ye.Yu., Saltikova I.V. et al. Vliyaniye dopolnitelnoy bolezni (komorbidnosti) na asociaciyu allergicheskogo rinita s variantom rs12621643 gena *KCNE4* [Effect of additional disease (comorbidity) on association of allergic rhinitis with *KCNE4* gene rs12621643 variant].



- Genetika – Genetics*, 2013, vol. 49, no. 4, pp. 541–544 (in Russian).
35. Saltykova I.V., Ogorodova L.M., Bragina E.Yu. et al. *Opisthorchis felinus* liver fluke invasion is an environmental factor modifying genetic risk of atopic bronchial asthma. *Acta Trop.*, 2014, vol. 139, pp. 53–56. doi:10.1016/j.actatropica.2014.07.004.
  36. Edwards A.C., Aliev F., Bierut L.J. et al. Genome-wide association study of comorbid depressive syndrome and alcohol dependence. *Psychiatr Genet.*, 2012, vol. 22, no. 1, pp. 31–41. doi: 10.1097/YPG.0b013e32834acd07.
  37. Jacobsen K.K., Nievergelt C.M., Zayats T. et al. Genome wide association study identifies variants in NBEA associated with migraine in bipolar disorder. *J. Affect Disord.*, 2014, vol. 172, pp. 453–461. doi: 10.1016/j.jad.2014.10.004.
  38. Kaufman K.M., Linghu B., Szustakowski J.D. et al. Whole-exome sequencing reveals overlap between macrophage activation syndrome in systemic juvenile idiopathic arthritis and familial hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Arthritis Rheumatol.*, 2014, vol. 66, no. 12, pp. 3486–3495. doi: 10.1002/art.38793.
  39. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases. *Curr. Genomics.*, 2008, vol. 9, no. 7, pp. 452–465. doi: 10.2174/138920208786241216.
  40. Martin J., Cooper M., Hamshere M.L. et al. Biological overlap of attention-deficit/hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: evidence from copy number variants. *J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry.*, 2014, vol. 53, no. 7, pp. 761–770. e26. doi: 10.1016/j.jaac.2014.03.004.
  41. Zheng X., Demirci F.Y., Barmada M.M. et al. A Rare duplication on chromosome 16p11.2 is identified in patients with psychosis in Alzheimer's disease. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 11, pp. e111462. doi: 10.1371/journal.pone.0111462.
  42. Hallstrand T.S., Fischer M.E., Wurfel M.M. et al. Genetic pleiotropy between asthma and obesity in a community-based sample of twins. *J. Allergy Clin Immunol.*, 2005, vol. 116, no. 6, pp. 1235–1241.
  43. Catalá-Lypez F., Suárez-Pinilla M., Suárez-Pinilla P. et al. Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: a meta-analysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies. *Psychother. Psychosom.*, 2014, vol. 83, no. 2, pp. 89–105. doi: 10.1159/000356498.
  44. Forés-Martos J., Cervera-Vidal R., Chirivella E. et al. A genomic approach to study Down syndrome and cancer inverse comorbidity: untangling the chromosome 21. *Front Physiol.*, 2015, vol. 6, pp. 10. doi: 10.3389/fphys.2015.00010.
  45. Rzhetsky A., Wajngurt D., Park N., Zheng T. Probing genetic overlap among complex human phenotypes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2007, vol. 104, pp. 11694–11699.
  46. Santiago J.A., Potashkin J.A. Integrative Network Analysis Unveils Convergent Molecular Pathways in Parkinson's Disease and Diabetes. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 12, pp. e83940. doi: 10.1371/journal.pone.0083940.
  47. Bragina E.Yu., Tiys E.S., Freidin M.B. et al. Insights into pathophysiology of dystrophy through the analysis of gene networks: an example of bronchial asthma and tuberculosis. *Immunogenetics*, 2014, vol. 66, no. 7–8, pp. 457–465. doi: 10.1007/s00251-014-0786-1.
  48. Glotov A.S., Tiys E.S., Vashukova E.S. et al. Molecular association of pathogenetic contributors to pre-eclampsia (pre-eclampsia associome). *BMC Syst. Biol.*, 2015, vol. 9, suppl 2. S4. doi: 10.1186/1752-0509-9-S2-S4.

Bragina Yelena Yu. (✉), Research Institute for Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation.

Freidin Maksim B., Research Institute for Medical Genetics, Tomsk, Russian Federation.

✉ Bragina Yelena Yu., Ph. +7-913-823-4122; e-mail: elena.bragina72@gmail.com

## Уважаемые рекламодатели!

На страницах журнала можно разместить рекламу о медицинских и оздоровительных организациях и учреждениях, информацию о новых лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники, продуктах здорового питания. Приглашаем вас разместить информацию о деятельности вашего учреждения на страницах журнала в виде научной статьи, доклада или в форме рекламы.

### Тарифы на размещение рекламного материала

| Площадь на полосе     | Черно-белая печать, руб. | Полноцветная печать, руб. |
|-----------------------|--------------------------|---------------------------|
| 1/1 210 × 280 мм (A4) | 4000                     | 10000                     |
| 1/2                   | 2500                     | 7500                      |
| 1/4                   | 1500                     | 5000                      |
| 1/8                   | 1000                     | 2500                      |
| 1/16                  | 800                      | 1000                      |
| Текстовая реклама     | 50 руб. за 1 кв. см      |                           |

Скидки: 2 публикации — 5%, 4 публикации — 10%, 6 публикаций — 15%.