

УДК 577.21:616.8

АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ *IL2*, *IL2RA* И *IL7R* С РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

© 2019 г. Я. Р. Тимашева^{1,2,*}, О. В. Заплахова^{1,2}, Т. Р. Насибуллин¹, И. А. Туктарова¹,
В. В. Эрдман¹, К. З. Бахтиярова², О. Е. Мустафина^{1,3}

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

²Башкирский государственный медицинский университет, кафедра медицинской генетики
и фундаментальной медицины ИДПО, Уфа, 450000 Россия

³Башкирский государственный университет, кафедра генетики и фундаментальной медицины, Уфа, 450076 Россия
*e-mail: ianina_t@mail.ru

Поступила в редакцию 20.04.2018 г.

После доработки 15.05.2018 г.

Принята к публикации 19.06.2018 г.

Нами выполнен анализ ассоциаций с рассеянным склерозом полиморфных маркеров генов интерлейкина-2 (*IL2*), альфа-цепи рецептора интерлейкина-2 (*IL2A*) и альфа-цепи рецептора интерлейкина-7 (*IL7R*) в выборке жителей Республики Башкортостан – русских, татар и башкир ($N = 1620$). В общей группе исследования мы выявили ассоциацию с рассеянным склерозом аллельных вариантов гена *IL7R* rs10624573*1 ($OR = 0.79$, $P_{Bonf} = 0.018$) и rs1494558*Т ($OR = 1.44$, $P_{Bonf} = 2.33 \times 10^{-4}$). При разделении на подгруппы с учетом этнической принадлежности у русских сохранялась ассоциация с рассеянным склерозом аллельного варианта *IL7R* rs1494558*Т ($OR = 1.49$, $P_{Bonf} = 0.005$), а у башкир – аллельного варианта *IL7R* rs10624573*1 ($OR = 0.56$, $P_{Bonf} = 0.02$). Проведя мультилокусный анализ ассоциаций с помощью алгоритма APSampler, мы обнаружили семь сочетаний генотипов и/или аллелей исследуемых полиморфных локусов, значимо ассоциированных с рассеянным склерозом, в составе которых наиболее часто встречались аллельные варианты полиморфных маркеров *IL7R* rs1494558 и *IL7R* rs10624573.

Ключевые слова: рассеянный склероз, генетический полиморфизм, ассоциативное исследование, интерлейкины, альфа-цепь рецептора интерлейкина-7.

DOI: 10.1134/S0016675819030160

Рассеянный склероз (РС) – хроническое аутоиммунное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся очаговой демиелинизацией центральной нервной системы и приводящее к раннему развитию стойкой нетрудоспособности. Согласно современным представлениям, РС возникает у генетически предрасположенных индивидуумов под воздействием триггерных факторов внешней среды. Чаще всего заболевание манифестирует в возрасте от 20 до 40 лет; женщины страдают РС в 2 раза чаще, чем мужчины [1]. Относительный риск развития заболевания у монозиготных близнецов составляет, по различным данным, от 17.25 до 30%; у дизиготных близнецов – от 3 до 4.4%; у обычных сибсов, если оба родителя здоровы, – 2.2%; если РС страдает один из родителей и брат/сестра – 9.1%; если РС страдают оба родителя – 7.4% [2, 3].

Принято считать, что заболевание обладает этногеографической специфичностью: наиболее высокая распространенность РС отмечается у бе-

лого населения Европы, Канады, США и Австралии. Самые высокие показатели распространенности РС зарегистрированы в Канаде (291 на 100000 населения), Дании (227⁰/₀₀₀₀) и Швеции (189⁰/₀₀₀₀) [4]. Тем не менее появляются данные о том, что заболеваемость РС у афроамериканцев превышает таковую у белых жителей Америки [5, 6]. Кроме того, отмечается, что распространенность РС среди выходцев из Африки и Азии, проживающих в Европе, значительно выше, чем у представителей соответствующих этнических групп, проживающих в исходных местах обитания [7]. В Российской Федерации распространенность РС составляет 50⁰/₀₀₀₀, в Республике Башкортостан этот показатель равен 38⁰/₀₀₀₀ [4, 8]. Эпидемиологические особенности РС диктуют необходимость учета этнорегиональных факторов при анализе молекулярно-генетических основ предрасположенности к заболеванию.

К настоящему времени в результате проведения полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) в различных популяциях мира, в том числе среди испанцев ($N = 484$), итальянцев ($N = 431$), финнов ($N = 203$), голландцев ($N = 240$), немцев ($N = 1415$), а также трансэтнических GWAS в рамках международных консорциумов IMSGC (International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, $N = 931$) и WTCCC1 (Wellcome Trust Case Control Consortium, $N = 2441$) было идентифицировано более 200 генетических маркеров РС [9–17]. Функциональная роль выявленных полиморфных маркеров, как правило, неясна. Тем не менее зачастую они локализованы в генах иммунного ответа и нередко бывают ассоциированы с другими аутоиммунными нарушениями [18]. Кроме того, при интерпретации результатов GWAS необходимо учитывать эпистатические взаимодействия аллельных вариантов генов, ассоциированных с заболеванием, используя методы, которые позволяют оценить совместный вклад ряда аллелей и/или генотипов путем обнаружения эффектов, не выявляемых для каждого из них при индивидуальном анализе [19].

Цель нашего исследования состояла в изучении ассоциаций с РС полиморфных маркеров в предварительно отобранных исходя из их патогенетической роли генах интерлейкина-2 (*IL2*), альфа-цепи рецептора интерлейкина-2 (*IL2RA*) и альфа-цепи рецептора интерлейкина-7 (*IL7R*), а также в проведении мультилокусного анализа ассоциаций в выборке пациентов с РС и представителей контрольной группы, проживающих в Республике Башкортостан.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта, закрепленными в Хельсинкской декларации (2013). Письменное информированное добровольное согласие на участие в исследовании было получено от всех участников.

Группа исследования состояла из 1620 человек, русских ($n = 660$), татар ($n = 632$) и башкир ($n = 327$) по этнической принадлежности, постоянно проживающих в Республике Башкортостан. Группа пациентов ($n = 641$) была отобрана из числа лиц, состоящих на учете в Республиканском центре рассеянного склероза (РЦРС). Диагноз РС устанавливался согласно критериям МакДональд (2010). Соотношение женщин и мужчин в группе пациентов с РС составило 1.89. Контрольная группа ($n = 979$) включала практически здоровых лиц, не страдавших нейродегенеративными и иными хроническими заболеваниями, и соответствовала группе больных по возрастному и половому составу. Принадлежность к той или иной эт-

нической группе устанавливали на основании данных анкеты, содержащей вопросы об этнической принадлежности и месте рождения предков в трех поколениях.

ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции из 8 мл цельной венозной крови. Генотипирование проводили при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) или ПЦР с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПДРФ) с использованием термоциклера T100™ (BioRad, США). Олигонуклеотидные праймеры подбирали с применением пакета программ DNASTar v. 5.05 и базы данных NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP>). Перечень полиморфных маркеров, последовательности праймеров, рестриктазы, амплифицируемые фрагменты представлены в табл. 1. Полученные в результате амплификации и рестрикции фрагменты разделяли при помощи электрофореза в 2%-ном агарозном геле и идентифицировали с помощью видеогельдокументирующей системы Mega-Bioprint 1100 (Vilber Lourmat, Франция).

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли при помощи программы PLINK [20]. Соответствие наблюдаемого распределения генотипов и аллелей исследуемых маркеров теоретически ожидаемому согласно закону Харди–Вайнберга проверяли с использованием теста Фишера. Ассоциации исследуемых полиморфных вариантов с РС анализировали методом логистической регрессии с применением аддитивной генетической модели, используя пол в качестве ковариаты. Аддитивная модель предполагает, что присутствие двух копий аллеля, предрасполагающего к развитию заболевания, оказывает в 2 раза более выраженное влияние на фенотип, чем наличие одной копии. Относительный риск заболевания для носителей минорного аллеля вычисляли как показатель соотношения шансов (OR – odds ratio). Анализ ассоциаций сочетаний аллелей и/или генотипов с РС проводили с помощью программы APSampler 3.6.0. Программа и ее описание представлены на сайте <http://sourceforge.net/projects/apsampler>, основной алгоритм описан в статье А.В. Фаворова и соавт [21]. Для исключения ошибки первого рода вводили поправку Бонферрони. Различия считали значимыми при $P_{Bonf} < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе наблюдаемое распределение частот генотипов всех исследуемых полиморфных маркеров соответствовало теоретически ожидаемому согласно закону Харди–Вайнберга. Значимых различий в распределении частот генотипов и аллелей среди здоровых лиц в группах рус-

Таблица 1. Номенклатура и хромосомная локализация исследуемых полиморфных локусов, последовательности праймеров, эндонуклеазы рестрикции, номенклатура аллелей и размеры амплифицируемых фрагментов

Ген	Полиморфизм	Хромосомная локализация	Праймеры, эндонуклеаза рестрикции	Аллели, размеры фрагментов
<i>IL2</i>	rs2069772 4463A>G	4:122451978 интрон 3	F 5'-agcttctgtgttactatcatt-3' R 5'-tggttctgtctcatcag-3' <i>VspI</i>	G 253 A 167 + 86
<i>IL7R</i>	rs10624573 (598(5)I/D)	5:35857481–35857482 интрон 1	F 5'-act gga ttc att ttg ttt g-3' R 5'-gag gat ata gca ctg gtc a-3'	I 110 D 115
<i>IL7R</i>	rs1494558 (197T>C, Thr66Ile)	5:35860966 экзон 2	F 5'-cag ctg cat gtt tgt tcc-3' R 5'-cat att ctt tct ttt gtg g-3' <i>BstXI</i>	C 147 + 106 T 253
<i>IL2RA</i>	rs1570538 (50547C>T)	10:6011605 3'UTR	F 5'-atg ctg aac ttt ttg ata atg t-3' R 5'-tct tga ggc cag gag ttt-3' <i>BshNI</i>	C 143 + 138 T 281
<i>IL2RA</i>	rs12722580 (39504(73)I/D)	10:6022806–6022878 интрон 3	F 5'-ctt aca gct tcc att att tta ttt-3' R 5'-act tgt gtt ttg gtc tca gg-3'	I 354 D 281

Примечание. По данным Консорциума референсного генома человека 38 сборки (GRCh38.p12), 3'UTR – 3'-нетранслируемая область.

ских, татар и башкир выявлено не было, вследствие чего был проведен анализ ассоциаций в общей группе исследования и обнаружено, что с PC были ассоциированы аллели *IL7R* rs10624573*I (OR = 0.79, $P_{\text{Bonf}} = 0.018$) и *IL7R* rs1494558*T (OR = 1.44, $P_{\text{Bonf}} = 2.33 \times 10^{-4}$) (табл. 2). При дальнейшем анализе ассоциаций с учетом этнической принадлежности в группе русских была выявлена ассоциация с PC аллеля *IL7R* rs1494558*T (OR = 1.49, $P_{\text{Bonf}} = 0.005$) (табл. 3), а в группе башкир – аллеля *IL7R* rs10624573*I (OR = 0.56, $P_{\text{Bonf}} = 0.02$) (табл. 4). У татар ассоциация аллеля *IL7R* rs1494558*T с PC не достигала уровня статистической значимости при введении поправки на множественность (OR = 1.39, $P = 0.045$, $P_{\text{Bonf}} = 0.223$) (табл. 5).

Ассоциаций с PC полиморфных маркеров генов *IL2* и *IL2RA* ни в общей группе, ни при делении выборки на подгруппы в соответствии с этнической принадлежностью выявлено не было. При проведении анализа ассоциаций в зависимости от пола значимых различий также не обнаружено.

В результате проведения мультилокусного анализа ассоциаций мы идентифицировали семь сочетаний генотипов и/или аллелей исследуемых полиморфных локусов, значимо ассоциированных с PC. Аллели полиморфного варианта *IL7R* rs1494558 входили в состав пяти паттернов, причем сочетания, содержавшие аллель *IL7R* rs1494558*T, были ассоциированы с повышенным риском PC, а комбинация, включавшая аллель *IL7R* rs1494558*C, – с пониженным риском заболевания (табл. 6). Вторым по частоте встреча-

емости в составе выявленных комбинаций был полиморфизм *IL7R* rs10624573 (четыре комбинации). Необходимо отметить обнаруженную нами инверсию ассоциации: при индивидуальном анализе было показано, что аллель *IL7R* rs10624573*I связан с пониженным риском заболевания, в то время как по данным мультилокусного подхода генотип *IL7R* rs10624573*I/I в сочетании с аллелем *IL2* rs2069772*G был ассоциирован с повышением риска PC (OR = 2.57, $P_{\text{Bonf}} = 0.002$). Наиболее выраженный риск заболевания определялся у гомозиготных носителей двух делеций – *IL7R* rs10624573 и *IL2RA* rs12722580 (OR = 3.20, $P_{\text{Bonf}} = 0.005$), а наиболее значимая ассоциация с PC была обнаружена для сочетания *IL7R* rs10624573*D + *IL7R* rs1494558*T + *IL2RA* rs1570538*C (OR = 1.81, $P_{\text{Bonf}} = 7.1 \times 10^{-4}$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нами была выявлена ассоциация с PC двух аллельных вариантов гена *IL7R* (rs10624573*I и rs1494558*T) в группе 1620 жителей Республики Башкортостан (русские, татары и башкиры). Ген *IL7R* находится на коротком плече хромосомы 5 и кодирует альфа-цепь IL7R, которая участвует в формировании функционального рецептора интерлейкина 7 (IL7), образуя гетеродимер с гамма-цепью IL2R. Продукт гена *IL7R* может также принимать участие в сигналинге лимфопоэтина стромы вилочковой железы (TSLP), гетеродимеризуясь с уникальным рецептором TSLP. Мы исследовали два полиморфных варианта гена *IL7R*: rs1494558, локализованный во втором экзоне и связанный с

Таблица 2. Результаты анализа ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов с рассеянным склерозом

Ген, полиморфизм	Генотип	Контроль		Пациенты с РС		P_{HWE}	OR (95% CI _{OR})	P	P_{Bonf}
		n	$p, \%$	n	$p, \%$				
IL2 rs2069772	A/A	403	51.53	274	48.07	0.859	1.15 (0.97–1.36)	0.119	0.594
	A/G	319	40.79	244	42.81				
	G/G	60	7.67	52	9.12				
IL7R rs10624573	I/I	133	16.06	71	12.2	0.066	0.79 (0.68–0.93)	3.66×10^{-3}	0.018
	I/D	366	44.2	225	38.66				
	D/D	329	39.73	286	49.14				
IL7R rs1494558	C/C	214	38.49	164	28.98	0.788	1.44 (1.21–1.71)	4.66×10^{-5}	2.33×10^{-4}
	C/T	259	46.58	267	47.17				
	T/T	83	14.93	135	23.85				
IL2RA rs1570538	T/T	202	24.02	110	22	0.783	0.96 (0.81–1.12)	0.588	1
	T/C	416	49.46	255	51				
	C/C	223	26.52	135	27				
IL2RA rs12722580	I/I	312	47.27	300	49.83	0.271	1.1 (0.92–1.3)	0.3	1
	I/D	293	44.39	217	36.05				
	D/D	55	8.33	85	14.12				

Примечание. n – численность, p – частота, P_{HWE} – уровень значимости для равновесия Харди–Вайнберга, OR – показатель соотношения шансов, 95% CI_{OR} – 95%-ный доверительный интервал для показателя соотношения шансов, P – уровень значимости, P_{Bonf} – уровень значимости с поправкой Бонферрони. Полужирным шрифтом выделены результаты анализа ассоциаций, достигавшие уровня статистической значимости (то же для табл. 3–5).

Таблица 3. Результаты анализа ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов с рассеянным склерозом в этнической группе русских

Ген, полиморфизм	Генотип	Контроль		Пациенты с РС		P_{HWE}	OR (95% CI _{OR})	P	P_{Bonf}
		n	$p, \%$	n	$p, \%$				
IL2 rs2069772	A/A	178	50.42	118	45.91	0.696	1.19 (0.93–1.53)	0.176	0.878
	A/G	148	41.93	110	42.8				
	G/G	27	7.65	29	11.28				
IL7R rs10624573	I/I	54	15.7	36	13.48	0.083	0.88 (0.7–1.11)	0.282	1
	I/D	145	42.15	99	37.08				
	D/D	145	42.15	132	49.44				
IL7R rs1494558	C/C	129	38.97	66	26.09	0.485	1.49 (1.17–1.9)	0.001	0.005
	C/T	150	45.32	129	50.99				
	T/T	52	15.71	58	22.92				
IL2RA rs1570538	T/T	96	27.67	56	25.34	0.133	1 (0.79–1.27)	0.999	1
	T/C	159	45.82	109	49.32				
	C/C	92	26.51	56	25.34				
IL2RA rs12722580	I/I	153	44.74	129	48.13	0.537	1.04 (0.82–1.32)	0.747	1
	I/D	156	45.61	98	36.57				
	D/D	33	9.65	41	15.3				

Таблица 4. Результаты анализа ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов с рассеянным склерозом в этнической группе башкир

Ген, полиморфизм	Генотип	Контроль		Пациенты с РС		P_{HWE}	OR (95% CI _{OR})	P	P_{Bonf}
		n	$p, \%$	n	$p, \%$				
<i>IL2</i> rs2069772	A/A	102	56.04	45	52.33	0.444	1.09 (0.73–1.64)	0.665	1
	A/G	66	36.26	35	40.7				
	G/G	14	7.69	6	6.98				
<i>IL7R</i> rs10624573	I/I	31	14.98	10	11.63	0.564	0.56 (0.37–0.83)	3.97×10^{-3}	0.02
	I/D	104	50.24	27	31.4				
	D/D	72	34.78	49	56.98				
<i>IL7R</i> rs1494558	C/C	17	33.33	23	27.06	0.569	1.57 (0.95–2.6)	0.08	0.384
	C/T	27	52.94	35	41.18				
	T/T	7	13.73	27	31.76				
<i>IL2RA</i> rs1570538	T/T	36	21.43	11	14.1	1	0.77 (0.52–1.14)	0.196	0.98
	T/C	84	50	40	51.28				
	C/C	48	28.57	27	34.62				
<i>IL2RA</i> rs12722580	I/I	61	53.98	46	50.55	1	1.5 (0.94–2.41)	0.088	0.441
	I/D	45	39.82	30	32.97				
	D/D	7	6.19	15	16.48				

Таблица 5. Результаты анализа ассоциаций исследуемых полиморфных вариантов с рассеянным склерозом в этнической группе татар

Ген, полиморфизм	Генотип	Контроль		Пациенты с РС		P_{HWE}	OR (95% CI _{OR})	P	P_{Bonf}
		n	$p, \%$	n	$p, \%$				
<i>IL2</i> rs2069772	A/A	123	49.8	111	49.12	0.646	1.08 (0.8–1.46)	0.617	1
	A/G	105	42.51	98	43.36				
	G/G	19	7.69	17	7.52				
<i>IL7R</i> rs10624573	I/I	48	17.33	25	10.96	0.076	0.83 (0.63–1.08)	0.169	0.844
	I/D	117	42.24	99	43.42				
	D/D	112	40.43	104	45.61				
<i>IL7R</i> rs1494558	C/C	68	39.08	74	32.6	1	1.39 (1.01–1.92)	0.045	0.223
	C/T	82	47.13	103	45.37				
	T/T	24	13.79	50	22.03				
<i>IL2RA</i> rs1570538	T/T	70	21.47	43	21.39	0.27	0.96 (0.73–1.25)	0.459	1
	T/C	173	53.07	106	52.74				
	C/C	83	25.46	52	25.87				
<i>IL2RA</i> rs12722580	I/I	98	47.8	125	51.65	0.403	1.11 (0.81–1.52)	0.51	1
	I/D	92	44.88	89	36.78				
	D/D	15	7.32	28	11.57				

Таблица 6. Сочетания генотипов и аллелей, ассоциированные с рассеянным склерозом

Сочетания					Контроль	Пациенты с РС	OR	CI _{OR}	P _{Bonf}
<i>IL7R</i> rs10624573	<i>IL7R</i> rs1494558	<i>IL2</i> rs2069772	<i>IL2RA</i> rs1570538	<i>IL2RA</i> rs12722580					
D/D				D/D	2.56	7.75	3.20	1.76–5.81	0.005
I/I		G			5.75	13.54	2.57	1.63–4.04	0.002
D	T		C		39.51	54.11	1.81	1.39–2.35	7.1 × 10 ⁻⁴
D/D	T				54.62	66.97	1.68	1.31–2.17	0.003
	T	G			26.69	37.66	1.66	1.27–2.16	0.012
	T		C		45.82	57.51	1.60	1.24–2.06	0.019
	C			I	77.88	66.25	0.56	0.42–0.74	0.003

заменой цитозина на тимин, приводящей к замене треонина (ACC) на изолейцин (ATC) в 66-й позиции аминокислотной последовательности (Thr66Ile); и rs10624573, представляющий собой инсерцию размером в 5 нуклеотидов (AGAAG) в интроне 1 гена *IL7R*.

Ранее было показано, что гаплотип, содержащий аллель *IL7R* rs1494558*T, ассоциирован с более высокой растворимостью альфа-цепи *IL7R*, чем гаплотип, включающий в себя rs1494558*C. Таким образом, аллель rs1494558*T может быть связан со снижением сигналинга *IL7* и *TSLP*, способствуя тем самым понижению пролиферации и выживания T-лимфоцитов [22]. Продемонстрировано, что у носителей гаплотипа с аллелем rs1494558*T значительно повышена предрасположенность к РС [23]. Сообщается о связи аллельных вариантов данного полиморфизма с рядом аутоиммунных и аллергических нарушений: у гомозигот по аллелю *IL7R* rs1494558*T увеличен риск болезни Берге (IgA-нефропатии) и связанной с ней протеинурии, а также неблагоприятного исхода при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [24, 25]. Отмечена ассоциация генотипа *IL7R* rs1494558*C/C с повышением уровня IgE у здоровых детей в тайваньской популяции [26]. При анализе ассоциаций с бронхиальной астмой, проводившемся в группе детей из Германии и представителей общины гуттеритов, проживающих в Северной Дакоте, полиморфизм *IL7R* rs1494558 был единственным, для которого были найдены ассоциации с астмой в обеих популяциях [27]. Аллель rs1494558*T был ассоциирован с вновь выявленным диабетом по-

сле трансплантации почки у корейцев [28]. Ранее сообщалось о значительном снижении экспрессии гена *IL7R* у носителей аллеля rs1494558*T [29]. Имеются сведения о взаимодействии между rs1494558 и rs6512227, локализованными в гене тирозинкиназы *JAK3*, участвующей в передаче сигнала после связывания цитокина с рецептором, что может указывать на функциональную роль данного полиморфизма [30].

Полиморфизм *IL7R* rs10624573 изучен мало, сведений о его ассоциации с РС или другими заболеваниями к настоящему времени нет. Согласно данным проекта “1000 геномов”, частота аллеля с инсерцией варьирует от 19% в популяциях Восточной Азии до 47% в африканских популяциях; у европейцев она составляет 43%. В популяции жителей Республики Башкортостан частота аллеля rs10624573*I составила 38.16%, в этнической группе русских аллель с инсерцией встречался с частотой 36.77%, у татар – 38.45%, у башкир – 40.1%. С использованием данных проекта “1000 геномов” нами также было обнаружено неравновесие по сцеплению между полиморфными вариантами rs10624573 в гене *IL7R* и rs11957503, расположенным между генами *IL7R* и *CAPSL* ($D' = 0.98$, $r^2 = 0.95$). Аллель rs10624573*I коррелировал с аллелем rs11957503*G ($P < 0.0001$), ассоциированным с содержанием в крови альфа-цепи *IL7R* согласно результатам полногеномного ассоциативного исследования Suhre et Arnold [31].

Следует отметить, что при анализе ассоциаций с учетом этнической принадлежности наблюдаемая в общей группе ассоциация с РС аллельного

варианта *IL7R* rs1494558 сохранялась только у русских, а *IL7R* rs10624573 – только у башкир. Это может свидетельствовать о различии полиморфных маркеров РС в локусе гена *IL7R* у разных этнических групп, что может быть обусловлено существованием различных блоков сцепления у представителей разных этносов. Взаимодействие *IL2* с рецепторным комплексом, состоящим из альфа- и гамма-цепей, играет ключевую роль в пролиферации и выживании Т-лимфоцитов. В настоящее время проходят клинические исследования препараты, ингибирующие патогенные Т-лимфоциты путем блокировки альфа-цепи рецептора *IL2* (CD25) при трансплантации и аутоиммунных заболеваниях, в частности, при рецидивирующе-ремиттирующем течении РС [32]. Обнаружена ассоциация с РС полиморфных маркеров в гене *IL2RA* [9, 11, 33, 34]. Нами изучены два полиморфных варианта *IL2RA*: rs1570538 (замена С на Т в 3'-нетранслируемой области гена) и rs12722580 (делеция в 73 нуклеотида в интроне), а также полиморфизм rs2069772 в интроне 3 гена *IL2*. Полиморфные варианты генов *IL2* и *IL2RA* не были ассоциированы с РС при индивидуальном анализе, но аллели и генотипы этих генетических маркеров были найдены в составе комбинаций, ассоциированных с РС по результатам мультилокусного анализа. Анализируя данные GWAS Catalog (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/home>), мы обнаружили, что полиморфизм *IL2* rs2069772 находится в неравновесном сцеплении с целым рядом генетических маркеров, ассоциированных с аутоиммунными, воспалительными и аллергическими заболеваниями, в том числе диабетом 1-го типа, неспецифическим язвенным колитом, дефицитом IgA, IgE-сенситизацией и др. Продемонстрировано также, что аллель *IL2* rs2069772*G, обнаруженный в комбинациях, ассоциированных с повышенным риском РС, сцеплен с аллелем *IL2* rs2069762*A, связанным с пониженной выработкой *IL2* [35, 36]. Ранее сообщалось об ассоциации аллеля *IL2RA* rs1570538 с РС у испанцев [37]. Полиморфизм *IL2RA* rs1570538 был неравновесно сцеплен с rs6602364, причем аллель *IL2RA* rs1570538*C, входивший в состав сочетаний, ассоциированных с повышенным риском РС в нашем исследовании, коррелировал с аллелем *IL2RA* rs6602364*G, для которого ранее была установлена ассоциация с атопическим дерматитом [38].

В результате проведенного исследования нами впервые выявлена ассоциация с РС аллельного варианта rs10624573 гена *IL7R* и подтверждена ассоциация с РС аллельного варианта rs1494558 гена *IL7R*. Помимо этого, при помощи мультилокусного анализа ассоциаций с использованием алгоритма APSampler мы обнаружили ассоциацию с РС аллелей и/или генотипов полиморфных вариантов генов *IL2* и *IL2RA*, не выявленную при индивидуальном анализе.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 17-44-020735.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Compston A., Coles A.* Multiple sclerosis // *Lancet*. 2008. V. 372(9648). P. 1502–1517. doi 10.1016/s0140-6736(08)61620-7
2. *Hansen T., Skytthe A., Stenager E. et al.* Concordance for multiple sclerosis in Danish twins: an update of a nationwide study // *Multiple Sclerosis J.* 2005. V. 11(5). P. 504–510. doi 10.1191/1352458505ms1220oa
3. *O’Gorman C., Lin R., Stankovich J., Bradley S.A.* Modelling genetic susceptibility to multiple sclerosis with family data // *Neuroepidemiology*. 2013. V. 40(1). P. 1–12. doi 10.1159/000341902
4. *Browne P., Chandraratna D., Angood C. et al.* Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity // *Neurology*. 2014. V. 83(11). P. 1022–1024. doi 10.1212/Wnl.0000000000000768
5. *Wallin M.T., Culpepper W.J., Coffman P. et al.* The Gulf War era multiple sclerosis cohort: age and incidence rates by race, sex and service // *Brain*. 2012. V. 135. Pt 6. P. 1778–1785. doi 10.1093/brain/aws099
6. *Langer-Gould A., Brara S.M., Beaber B.E., Zhang J.L.* Incidence of multiple sclerosis in multiple racial and ethnic groups // *Neurology*. 2013. V. 80(19). P. 1734–1739. doi 10.1212/WNL.0b013e3182918cc2
7. *Albor C., du Sautoy T., Kali Vanan N., et al.* Ethnicity and prevalence of multiple sclerosis in east London // *Multiple Sclerosis J.* 2017. V. 23(1). P. 36–42. doi 10.1177/1352458516638746
8. *Bakhtiarova K.Z., Goncharova Z.A.* Multiple sclerosis in the Bashkortostan Republic and the Rostov region: a comparative epidemiologic study // *S.S Korsakov J. Neurol. Psychiatry*. 2014. V. 114. Pt 2. P. 5–9.
9. *Sawcer S., Hellenthal G., Pirinen M. et al.* Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis // *Nature*. 2011. V. 476(7359). P. 214–219. doi 10.1038/nature10251
10. *Gourraud P.A., Sdika M., Khankhanian P. et al.* A genome-wide association study of brain lesion distribution in multiple sclerosis // *Brain*. 2013. V. 136. Pt 4. P. 1012–1024. doi 10.1093/brain/aws363
11. *De Jager P.L., Jia X., Wang J. et al.* Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci // *Nat Genet*. 2009. V. 41(7). P. 776–782. doi 10.1038/ng.401
12. *Baranzini S.E., Srinivasan R., Khankhanian P. et al.* Genetic variation influences glutamate concentrations in brains of patients with multiple sclerosis // *Brain*. 2010. V. 133(9). P. 2603–2611. doi 10.1093/brain/awq192
13. *Comabella M., Craig D.W., Camina-Tato M. et al.* Identification of a novel risk locus for multiple sclerosis at 13q31.3 by a pooled genome-wide scan of 500000 single nucleotide polymorphisms // *PLoS One*. 2008. V. 3(10). P. e3490. doi 10.1371/journal.pone.0003490

14. *Martinelli-Boneschi F., Esposito F., Brambilla P. et al.* A genome-wide association study in progressive multiple sclerosis // *Mult Scler.* 2012. V. 18(10). P. 1384–1394. doi 10.1177/1352458512439118
15. *Jakkula E., Leppa V., Sulonen A.M. et al.* Genome-wide association study in a high-risk isolate for multiple sclerosis reveals associated variants in STAT3 gene // *Am. J. Hum. Genet.* 2010. V. 86(2). P. 285–291. doi 10.1016/j.ajhg.2010.01.017
16. *Aulchenko Y.S., Hoppenbrouwers I.A., Ramagopalan S.V. et al.* Genetic variation in the *KIF1B* locus influences susceptibility to multiple sclerosis // *Nat. Genet.* 2008. V. 40(12). P. 1402–1403. doi 10.1038/ng.251
17. *Nischwitz S., Cepok S., Kroner A. et al.* Evidence for *VAV2* and *ZNF433* as susceptibility genes for multiple sclerosis // *J. Neuroimmunol.* 2010. V. 227(1–2). P. 162–166. doi 10.1016/j.jneuroim.2010.06.003
18. *Liu J.Z., van Sommeren S., Huang H. et al.* Association analyses identify 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations // *Nat. Genet.* 2015. V. 47(9). P. 979–986. doi 10.1038/ng.3359
19. *Lvovs D., Favorova O.O., Favorov A.V.* A polygenic approach to the study of polygenic diseases // *Acta Naturae.* 2012. V. 4(3). P. 59–71.
20. *Purcell S., Neale B., Todd-Brown K. et al.* PLINK: A tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses // *Am. J. Hum. Genet.* 2007. V. 81(3). P. 559–575. doi 10.1086/519795
21. *Favorov A.V., Andreewski T.V., Sudomoina M.A. et al.* A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans // *Genetics.* 2005. V. 171(4). P. 2113–2121. doi 10.1534/genetics.105.048909
22. *Mckay F.C., Swain L.I., Schibeci S.D. et al.* Haplotypes of the interleukin 7 receptor alpha gene are correlated with altered expression in whole blood cells in multiple sclerosis // *Genes Immunol.* 2008. V. 9(1). P. 1–6. doi 10.1038/sj.gene.6364436
23. *Hoe E., McKay F., Schibeci S. et al.* Interleukin 7 receptor alpha chain haplotypes vary in their influence on multiple sclerosis susceptibility and response to interferon Beta // *J. Interferon Cytokine Res.* 2010. V. 30(5). P. 291–298. doi 10.1089/jir.2009.0060
24. *Shamim Z., Spellman S., Haagenson M. et al.* Polymorphism in the interleukin-7 receptor-alpha and outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation with matched unrelated donor // *Scandinav. J. Immunol.* 2013. V. 78(2). P. 214–220. doi 10.1111/sji.12077
25. *Hahn W.-H., Suh J.-S., Park H.-J., Cho B.-S.* Interleukin 7 receptor gene polymorphisms and haplotypes are associated with susceptibility to IgA nephropathy in Korean children // *Exptl Therapeut. Med.* 2011. V. 2(6). P. 1121–1126. doi 10.3892/etm.2011.322
26. *Wang J.-Y., Lin C.-C., Lin C.G.-J. et al.* Polymorphisms of interleukin 7 receptor are associated with mite-sensitive allergic asthma in children in Taiwan // *Tzu. Chi. Med. J.* 2010. V. 22(1). P. 18–23. doi 10.1016/S1016-3190(10)60030-4
27. *Kurz T., Hoffjan S., Hayes M.G. et al.* Fine mapping and positional candidate studies on chromosome 5p13 identify multiple asthma susceptibility loci // *J. Allergy Clinical Immunol.* 2006. V. 118(2). P. 396–402. doi 10.1016/j.jaci.2006.04.036
28. *Kim Y.G., Ihm C.-G., Lee T.W. et al.* Association of genetic polymorphisms of interleukins with new-onset diabetes after transplantation in renal transplantation // *Transplantation.* 2012. V. 93(9). P. 900–907. doi 10.1097/TP.0b013e3182497534
29. *Puel A., Ziegler S.F., Buckley R.H., Leonard W.J.* Defective IL7R expression in T-B+NK+ severe combined immunodeficiency // *Nat. Genet.* 1998. V. 20(4). P. 394–397.
30. *Sikora M., Laayouni H., Menendez C. et al.* A targeted association study of immunity genes and networks suggests novel associations with placental malaria infection // *PLoS One.* 2011. V. 6(9). ARTN e24996. doi 10.1371/journal.pone.0024996
31. *Suhre K., Arnold M.* Connecting genetic risk to disease end points through the human blood plasma proteome // *Nature Commun.* 2017. V. 8. P. 14357. doi 10.1038/ncomms14357
32. *Ballesteros-Tato A.* Beyond regulatory T cells: the potential role for IL-2 to deplete T-follicular helper cells and treat autoimmune diseases // *Immunotherapy.* 2014. V. 6(11). P. 1207–1220. doi 10.2217/imt.14.83
33. *Hafler D.A., Compston A., Sawcer S. et al.* Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study // *New England J. Med.* 2007. V. 357(9). P. 851–862. doi 10.1056/NEJMoa073493
34. *Bahlo M., Booth D.R., Broadley S.A. et al.* Genome-wide association study identifies new multiple sclerosis susceptibility loci on chromosomes 12 and 20 // *Nat. Genet.* 2009. V. 41(7). P. 824–828. doi 10.1038/ng.396
35. *Hoffmann S.C., Stanley E.M., Darrin Cox E. et al.* Association of cytokine polymorphic inheritance and in vitro cytokine production in anti-CD3/CD28-stimulated peripheral blood lymphocytes // *Transplantation.* 2001. V. 72(8). P. 1444–1450. doi 10.1097/00007890-200110270-00019
36. *Watanabe Y., Nunokawa A., Shibuya M. et al.* Association study of interleukin 2 (IL2) and IL4 with schizophrenia in a Japanese population // *Europ. Arch. Psychiatry and Clinical Neurosci.* 2008. V. 258(7). P. 422–427. doi 10.1007/s00406-008-0813-z
37. *Alcina A., Fedetz M., Ndagire D. et al.* IL2RA/CD25 gene polymorphisms: Uneven association with Multiple Sclerosis (MS) and type 1 diabetes (T1D) // *PLoS One.* 2009. V. 4(1). P. e4137. doi 10.1371/journal.pone.0004137
38. *Paternoster L., Standl M., Waage J. et al.* Multi-ancestry genome-wide association study of 21000 cases and 95000 controls identifies new risk loci for atopic dermatitis // *Nat. Genet.* 2015. V. 47(12). P. 1449–1456. doi 10.1038/ng.3424

Association between Allelic Variants of *IL2*, *IL2RA*, and *IL7R* Genes and Multiple Sclerosis**Y. R. Timasheva^{a, b, *}, O. V. Zaplakhova^{a, b}, T. R. Nasibullin^a,
I. A. Tuktarova^a, V. V. Erdman^a, K. Z. Bakhtiarova^b, and O. E. Mustafina^{a, c}**^a*Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences, Ufa, 450054 Russia*^b*Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, 450000 Russia*^c*Department of Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State University, Ufa, 450076 Russia***e-mail: ianina_t@mail.ru*

Multiple sclerosis is a chronic progressive disease of nervous system caused by a combination of genetic and environmental factors leading to the development of a complex of autoimmune and neurodegenerative processes. We performed the analysis of association between multiple sclerosis and polymorphic markers of interleukin-2 (*IL2*), interleukin-2 receptor alpha chain (*IL2A*) and interleukin-7 receptor alpha chain (*IL7R*) in the group of Russians, Tatars, and Bashkirs from the Republic of Bashkortostan ($N = 1620$). In the total study group, we detected the association of *IL7R* rs10624573*I (OR = 0.79, $P_{\text{Bonf}} = 0.018$) and rs1494558*T (OR = 1.44, $P_{\text{Bonf}} = 2.33 \times 10^{-4}$) variants with multiple sclerosis. When analysed separately according to the ethnic origin, the association with *IL7R* rs1494558*T (OR = 1.49, $P_{\text{Bonf}} = 0.005$) remained significant in the group of Russians, and the association of *IL7R* rs10624573*I remained significant in the group of Bashkirs (OR = 0.56, $P_{\text{Bonf}} = 0.02$). We performed the multilocus analysis of association using the APSampler algorithm, and found seven combinations of the alleles and/or genotypes of the studied polymorphic loci, significantly associated with multiple sclerosis, most frequently including *IL7R* rs1494558 and *IL7R* rs10624573 allelic variants.

Keywords: multiple sclerosis, genetic polymorphism, association study, interleukins, interleukin-7 receptor alpha chain.