

Molecular genetic basis of the comorbidity of alopecia areata and autoimmune thyroid disease

Nikolaeva T. (Russian Federation)

Молекулярно-генетические основы сочетанного течения гнездовой алопеции и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы

Николаева Т. В. (Российская Федерация)

Николаева Татьяна Владимировна / Nikolaeva Tat'jana – кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра дерматовенерологии,

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Оренбургский
государственный медицинский университет

Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург

Аннотация: установлено, что гнездовая алопеция в 11,0% случаев сочеталась с диффузным токсическим зобом, в 22,2% случаев – с аутоиммунным тиреоидитом. Биоинформационный анализ обогащения сигнальных и метаболических путей белковыми продуктами генов, ассоциированных по данным GWAS, с гнездовой алопецией (HLA-DQA2, ULBP3, ULBP6, CTLA4, ICOS, IL2RA, IKZF4, IL2 - IL21, PRDX5 и STX17), был выполнен с использованием ресурса STRING (Search Tool for Retrieval of Interacting Gines/Proteins) и базы данных KEGG (Kioto Encyclopedia of Genes and Genomes). Выявлено значительное обогащение KEGG-пути hsa05320 «Аутоиммунные заболевания щитовидной железы» (значение p с коррекцией по методу FDR-контроля = 0,00022), белковыми продуктами генов IL2, HLA-DQA2, CTLA4, ассоциированных с гнездовой алопецией. Это является вероятным объяснением коморбидности гнездовой алопеции и аутоиммунного тиреоидита и диффузного токсического зоба.

Abstract: it was recognized that alopecia areata in 11.0% of cases combined with diffuse toxic goiter and in 22.2% of cases it was combined with autoimmune thyroiditis. Pathway enrichment analysis by protein coding genes at AA GWAS loci (HLA-DQA2, ULBP3, ULBP6, CTLA4, ICOS, IL2RA, IKZF4, IL2 - IL21, PRDX5 and STX17), was performed using STRING resource (Search Tool for Retrieval of Interacting Gines / Proteins), and the KEGG database (Kioto Encyclopedia of Genes and Genomes). There was a significant enrichment of KEGG-way hsa05320 «Autoimmune thyroid disease" (p -value adjusted by the method of FDR-Control = 0.00022), the protein products of the genes IL2, HLA-DQA2, CTLA4, associated with alopecia areata. This is a possible explanation for the comorbidity of alopecia areata and autoimmune thyroiditis and Graves' disease.

Ключевые слова: гнездовая алопеция, аутоиммунные заболевания щитовидной железы, анализ обогащения путей.

Keywords: alopecia areata, autoimmune thyroid disease, pathway enrichment analysis.

Данные ряда исследователей свидетельствуют о частом сочетании гнездовой алопеции с аутоиммунной патологией щитовидной железы [1, 2, 3]. Предполагают, что сочетанное течение аутоиммунных заболеваний обусловлено общностью молекулярных путей, участвующих в их развитии [4]. Petukhova L. и Christiano A. M. (2016), выполнив биоинформационный анализ на основании 14 генных локусов выявили общность молекулярных путей гнездовой алопеции и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [5].

Целью настоящего исследования было определение функционального состояния щитовидной железы у пациентов с гнездовой алопецией и проведение репликативного ассоциативного исследования для определения молекулярно-генетических маркеров гнездовой алопеции на примере российской популяции с последующим биоинформационным анализом. В исследовании участвовало 105 больных гнездовой алопецией и 100 здоровых лиц группы сравнения. Средний возраст пациентов с гнездовой алопецией составил $29,4 \pm 1,01$ лет, среди них было 37,1% мужчин и 62,9% женщин. Средний возраст группы сравнения был равен $26,7 \pm 1,3$ лет, среди них было 39% мужчин и 61% женщин. Основой для проведения репликативного анализа ассоциаций явились данные Каталога опубликованных геномных ассоциативных исследований Национального института исследований генома человека (США) [6]. Были отобраны восемь однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных по данным всегеномного анализа ассоциаций (GWAS – genom-wide association study) с риском развития гнездовой алопеции [7]. Они включали следующие однонуклеотидные полиморфизмы: rs9275572 (ген HLA-DQA2), rs9479482 (ген ULBP3, ULBP6), rs1024161 (ГЕН CTLA4, ICOS), rs3118470 (ГЕН IL2RA), rs1701704 (IKZF4), rs7682241 (IL2 - IL21), rs694739 (PRDX5 - CCDC88B), rs10760706 (STX17). При проведении биоинформационного анализа введена поправка на множественные сравнения с использованием подхода False Discovery Rate (FDR) [8]. Результаты считались статистически значимыми, если скорректированная величина p -значения не превышала уровень значимости 0,01.

Оценка функционального состояния щитовидной железы показала, что медианы содержания указанных показателей не выходили за рамки референсных интервалов (таблица 1), однако уровень тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) превышал физиологическую норму у 18,4% обследованных, тироксина свободного

(Т4 своб.) – у 4,3%, трийодтиронина свободного (Т3 своб.) – у 36,4%, концентрация антител к тиреопероксидазе (АТ к ТПО) – у 32,3% пациентов с гнездной алопецией.

Таблица 1. Показатели содержания гормонов щитовидной железы и антител к тиреопероксидазе в сыворотке крови пациентов с гнездной алопецией

Показатель	Содержание в сыворотке крови		Референсный интервал
	Ме [Q25; Q75]	Минимальное и максимальное значение	
ТТГ, мкМЕ/мл	2,35 [1,4; 3,01]	0,27 – 8,9	0,4 – 4,0
Т4 своб., пмоль/л	15,1 [12,5; 16,8]	0,89 – 193,03	10,0 – 25,0
Т3 своб., пмоль/л	2,17 [1,71; 3,76]	1,0 – 12,9	1,0 – 2,8
АТ к ТПО, Ед./мл	17,66 [1,8; 77,2]	0,39 – 640,0	Не более 34

Ультразвуковое исследование щитовидной железы у 39,6% пациентов с ГА позволило установить разнообразные изменения ее структуры и объема. Так, у 12,5% – признаки аутоиммунного тиреоидита, у 8,3% – узла щитовидной железы. Изменение объема щитовидной железы диагностировано у 18,5% пациентов: гипоплазия была выявлена в 10,4% случаев, гиперплазия – в 6,3% случаев, тиромегалия – в 2,1% случаев. При этом сочетание ультразвуковых признаков изменения паренхимы и объема щитовидной железы было зарегистрировано у 6,3% пациентов. В 60,4% случаев ультразвуковых изменений щитовидной железы обнаружено не было. По данным проведенного исследования диагностирован аутоиммунный тиреоидит у 22,2% пациентов и у 11,0% – диффузный токсический зоб.

Биоинформационный анализ обогащения сигнальных и метаболических путей белковыми продуктами генов *HLA-DQA2*, *ULBP3*, *ULBP6*, *CTLA4*, *ICOS*, *IL2RA*, *IKZF4*, *IL2* - *IL21*, *PRDX5* и *STX17*, был выполнен с использованием ресурса STRING (Search Tool for Retrieval of Interacting Gines/Proteins) [9] и дополнен анализом молекулярных путей из базы данных KEGG (Kioto Encyclopedia of Genes and Genomes) [10]. Проведенный анализ установил значительное обогащение белковыми продуктами генов, ассоциированных с гнездной алопецией KEGG-пути hsa05320 «Аутоиммунные заболевания щитовидной железы» (значение *p* с корректировкой по методу FDR-контроля = 0,00022), в который были вовлечены гены *IL2*, *HLA-DQA2*, *CTLA4*.

Таким образом, у обследованных пациентов гнездная алопеция в 11,0% случаев сочеталась с диффузным токсическим зобом, в 22,2% случаев – с аутоиммунным тиреоидитом. Статистически значимое обогащение KEGG-пути hsa05320 «Аутоиммунные заболевания щитовидной железы» (значение *p* с корректировкой по методу FDR-контроля = 0,00022), белковым продуктам генов *IL2*, *HLA-DQA2*, *CTLA4*, ассоциированных с гнездной алопецией, вероятно, является объяснением коморбидности указанных патологических состояний.

Литература

1. *Kasumagić-Halilović E.* Thyroid autoimmunity in patients with alopecia areata // *Acta Dermatovenerol. Croat.*, 2008. Vol. 16. № 3. P. 123 – 125.
2. *Seyrafi H., Akhiani M., Abbasi H., Mirpour S., Gholamrezanezhad A.* Evaluation of the profile of alopecia areata and the prevalence of thyroid function test abnormalities and serum autoantibodies in Iranian patients // *BMC Dermatol.*, 2005. Vol. 31. № 5. P. 11.
3. *Noso S., Park C., Babaya N., Hiromine Y., Harada T., Ito H., Taketomo Y., Kanto K., Oiso N., Kawada A., Suzuki T., Kawabata Y., Ikegami H.* Organ specificity in autoimmune diseases: thyroid and islet autoimmunity in alopecia areata // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2015. Vol. 100. № 5. P. 1976 – 1983.
4. *Sobolewska-Włodarczyk A., Włodarczyk M., Fichna J., Wiśniewska-Jarosińska M.* Alopecia areata in patients with inflammatory bowel disease: an overview // *Folia Med. Cracov.*, 2016. Vol. 56. № 1. P. 5 – 12.
5. *Petukhova L., Christiano A. M.* Functional Interpretation of Genome-Wide Association Study Evidence in Alopecia Areata // *J. Invest. Dermatol.*, 2016. Vol. 136. № 1. P. 314 – 317.
6. База данных Национального института исследований генома человека (The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies) [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.ebi.ac.uk/gwas/search?query=alopecia%20areata/> (дата обращения: 09.06.2015).
7. *Petukhova L., Duvic M., Hordinsky M., Norris D., Price V., Shimomura Y., Kim H., Singh P., Lee A., Chen W. V., Meyer K. C., Paus R., Jahoda C. A., Amos C. I., Gregersen P. K., Christiano A. M.* Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity // *Nature*, 2010. Vol. 466. № 7302. P. 113 – 117.
8. *Benjamini Y., Hochberg Y.* Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing // *J. R. Stat. Soc. B.*, 1995. № 57. P. 289 – 300.
9. База данных STRING (Search Tool for Retrieval of Interacting Gines/Proteins). [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.string-db.org/> (дата обращения: 15.09.16).
10. База данных KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes). [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.kegg.jp/> (дата обращения: 15.09.16).