

**IN SILICO ПОСТРОЕНИЕ СЕТИ ИЗ ГЕНОВ- МОДИФИКАТОРОВ ХОРЕИ ГЕНТИНГТОНА,  
ОБНАРУЖЕННЫХ ПРИ ПОЛНОГЕНОМНОМ СКАНИРОВАНИИ**Д.Е. Гомбоева

Научный руководитель: академик РАН, д.м.н., В.П. Пузырев

НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН,

Россия, г. Томск, пер. Кооперативный 5, 634009

E- mail: [gombo-d@mail.ru](mailto:gombo-d@mail.ru)**IN SILICO RECONSTRUCTION OF GENES-MODIFIERS NET OF HUNTINGTON DISEASE  
REVEALED IN GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY**D.E. Gomboeva

Scientific Supervisor: V.P. Puzyrev, MD, PhD, Academician

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of

Sciences, Russia, Tomsk, 5 Kooperativny Street, 634050

E-mail: [gombo-d@mail.ru](mailto:gombo-d@mail.ru)

**Abstract.** *Huntington disease is inherited neurodegenerative disease, which affects the striatum (caudate nucleus and putamen). The cause of HD is an expansion CAG-repeats in exon 1 in HTT gene (4p16.3), which encodes protein called huntingtin. This mutation leads to the elongated polyglutamine tract of huntingtin, causing the loss-of-function of the protein, which in normal conditions play role in vesicular transport, cell division, mitochondrial transport, transcription regulation and neurogenesis. Epidemiological studies have shown the decreasing of cancer risk for patients with HD. The distinct molecular mechanism which leads to such a phenomenon is still unknown. Particular studies have shown what the presence of mutant huntingtin, on contrary, is associated with acceleration of carcinogenesis in mouse model of HD, while the normal huntingtin inhibits the development of cancer. We suggest what the phenomenon of inverse comorbidity of HD with oncological diseases might be cause of the effects of other molecular-genetic mechanisms, particularly cause of genes-modifiers of HD. There are 800 putative genes which take part in the modification of HD. We have taken free access data from genome- wide association study of genetic variants associated with HD progression of HD patients from Europe in order to perform a functional annotation of these genes, using a special tool HDNetDB, which enables to reconstruct genetic networks and to provide a functional analysis.*

**Актуальность.** Хорея Гентингтона (ХГ) является наследственным нейродегенеративным заболеванием, преимущественно поражающим нейроны полосатого тела – хвостатое ядро и скорлупу. Заболевание характеризуется триадой клинических проявлений: нарушением когнитивной сферы (деменция, проявляющаяся в самом начале), моторными нарушениями (хореические гиперкинезы) и психическими нарушениями. Возраст манифестации ХГ варьирует в среднем от 35 до 50 лет, ювенильные формы ХГ проявляются на 1-2 десятке жизни. Этиология ХГ заключается в увеличении числа CAG-повторов в гене *HTT*, локализуемом на коротком плече 4-ой хромосомы (4p16.3). Продуктом гена является белок гентингтин, участвующий во многих внутриклеточных процессах, включая везикулярный транспорт, митохондриальный транспорт, регуляцию транскрипции, нейрогенез и

энергетический обмен. Экспансия тринуклеотидных CAG-повторов в гене *HTT* свыше 27 (число которых в норме варьирует от 7 до 17-20) приводит к увеличению длины полиглютаминового тракта белкового продукта, изменению термодинамических свойств и появлению токсичных свойств у мутантного белка.

Согласно эпидемиологическим исследованиям, больные ХГ имеют более низкий риск заболевания онкологическими заболеваниями по сравнению с популяцией в целом [1-3]. Точные молекулярно-генетические механизмы, объясняющие этот феномен, пока не известны. Однако, существуют данные, указывающие на наличие у белка гентингина протективных свойств в отношении канцерогенеза [4], что не согласуется с фактом присутствия у больных ХГ в организме мутантного белка и снижения риска возникновения рака. Но учитывая то, что в наследуемость возраста начала ХГ количество CAG-повторов в гене *HTT* вносит около 40% [5], а остальные 60% - другие генетические факторы, или гены-модификаторы, можно предположить вовлеченность последних в формирование онкорезистентного фенотипа больных ХГ. Таким образом, при изучении молекулярно-генетических механизмов, обуславливающих так называемую обратную коморбидность ХГ и рака, одним из подходов может быть поиск общих сигнальных путей при помощи методов биоинформатики и системной биологии.

**Цель исследования.** При помощи ресурса HDNetDB (<http://hdnetdb.sysbiolab.eu/>) реконструировать сеть взаимодействий, состоящую из генов-модификаторов ХГ, обнаруженных при полногеномном исследовании, и выявить наиболее значимые пути, в которые они вовлечены.

**Материалы и методы исследования.** Список генов-модификаторов ХГ был изъят из ресурса “GWAS Catalog” (<https://www.ebi.ac.uk/gwas/>). Затем производилась фильтрация генов: из анализа были удалены некодирующие варианты, межгенные промежутки ( $n=8$ ), списки генов приводились в соответствии с номенклатурой ENS с применением базы данных EMBL-EBI (<https://www.ebi.ac.uk/>). Данные представляли собой результаты полногеномного исследования генов-модификаторов прогрессии ХГ, произведенного Moss et al. в 2017 [6] на платформе Illumina. Оно включило в себя 1989 больных ХГ европейского происхождения. В онлайн-ресурсе HDNetDB (<http://hdnetdb.sysbiolab.eu/>) [7] была произведена реконструкция сети генов-модификаторов ХГ и выполнен KEGG-анализ.

**Результаты.** Автоматически реконструированная генная сеть состояла из 13 центральных узлов, окруженных элементами, имеющими с ними белок-белковые взаимодействия, а остальные запрашиваемые 21 – в нее не вошли, т.к. не имели общих взаимодействий. Для каждого запрашиваемого гена отображались взаимодействующие белки/гены, которые в дальнейшем также анализировались. Между генами не было выявлено прямых взаимодействий, однако присутствовали опосредованные взаимодействия. В результате KEGG-анализа идентифицированы значимые биологические пути, в которые вовлечены гены-модификаторы ХГ. Среди них можно выделить процессы окислительного фосфорилирования ( $p=1.60E-6$ ,  $FDR=3.14E-5$ ); гомологичной рекомбинации ( $p=3.29E-5$ ,  $FDR=5.54E-4$ ); репарации ошибочно спаренных оснований ( $p=8.58-10$ ,  $FDR=5.06E-8$ ); FcγR-опосредованный фагоцитоз ( $p=0.00675$ ,  $FDR=0.06452$ ); сокращение сердечной мышцы ( $p=5.91E-5$ ,  $FDR=8.72E-4$ ), цитотоксичность, опосредованная NK-клетками ( $p=0.03703$ ,  $FDR=0.18135$ ); сигнальный путь T-клеточного рецептора ( $p=0.03118$ ,  $FDR=0.18135$ ). Отдельные кластеры генов были ассоциированы с развитием ХГ ( $p=4.47E-9$ ,  $FDR=1.36E-7$ ), болезнью Паркинсона ( $p=4.63E-9$ ,  $FDR=1.36E-7$ ) и болезнью Альцгеймера ( $p=1.09E-6$ ,  $FDR=2.59E-5$ ). Кроме того, такие гены реконструированной сети, как: *CASP3*, *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *CTBP2*, *HSP90AA1*, *HSP90AB1*, *RBI*, *TP53*, *PLCG1*, *FGFR1*, *STAT3*, *CTNBN1*, *CDH1*, *STK4*, были

вовлечены в сигнальные пути развития рака ( $p=0.00233$ ,  $FDR=0.06511$ ). Также в геномной сети присутствовали гены, причастные к раку щитовидной железы: *TP53*, *CTNNB1*, *CDH1* ( $p=0.02645$ ,  $FDR=0.17162$ ); раку эндометрия: *MLH1*, *CTNNB1*, *CDH1*, *TP53* ( $p=0.03585$ ,  $FDR=0.18954$ ) и немелкоклеточному раку легких: *STK4*, *RBI*, *TP53*, *PLCG1* ( $p=0.03922$ ,  $FDR=0.18135$ ). Нужно отметить, что роль гена *TP53* была отмечена как в процессе канцерогенеза, так и нейродегенерации при ХГ [8]. Белок онкосупрессор p53 является возможным геном-кандидатом молекулярной основы обратной коморбидности ХГ и рака. Перспективными мишенями для дальнейшего изучения являются также гены репарации ДНК (*MSH2*, *MSH6*, *MLH1*). В настоящее время обсуждается теория, подразумевающая репарацию ДНК одним из связующих звеньев между процессами нейродегенерации и канцерогенеза [9].

**Заключение.** Таким образом, поиск молекулярно-генетических механизмов обратной коморбидности ХГ и канцерогенеза, может быть направлен в сторону изучения белков, опосредованно взаимодействующих с продуктами генов-модификаторов ХГ.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sørensen, S.A., Fenger, K., Olsen, J.H. (1999). Significantly lower incidence of cancer among patients with Huntington disease an apoptotic effect of an expanded polyglutamine tract? *Cancer*, Vol. 86, no. 7, pp. 1342–1346.
2. Ji, J., Sundquist, K., Sundquist, J. (2012). Cancer incidence in patients with polyglutamine diseases: a population-based study in Sweden. *Lancet Oncology*, Vol. 13, pp. 642–648.
3. Coarelli, G., Diallo, A., Thion, M.S. et al. (2017). Low cancer prevalence in polyglutamine expansion diseases. *Neurology*, Vol. 88, no. 12, pp. 1114–1119.
4. Thion, M.S., McGuire J.R., Sousa, C.M. et al. (2015). Unraveling the role of huntingtin in breast cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst*, Vol. 107, no. 10, djv208.
5. Wexler, N.S., Lorimer, J., Porter, J. et al. (2004). Venezuelan kindreds reveal that genetic and environmental factors modulate Huntington's disease age of onset. *Proc Natl Acad Sci USA*, no. 101, pp. 3498–3503.
6. Moss, D.J.H., Pardiñas, A.F., Langbehn, D. et al. (2017). Identification of genetic variants associated with Huntington's disease progression: a genome-wide association study. *The Lancet Neurology*, Vol. 16, no. 9, pp. 701–711.
7. Kalathur, R.K.R., Pinto, J.P., Sahoo, B., Chaurasia, G., Futschik, M.E. (2017). HDNetDB: a molecular interaction database for network-oriented investigations into Huntington's disease. *Scientific Reports*, Vol. 7, no. 1, pp. 1–12.
8. Tidball, A.M., Neely, M.D., Chamberlin, R. et al. (2016). Genomic instability associated with p53 knockdown in the generation of Huntington's disease human induced pluripotent stem cells. *PLoS ONE*, Vol. 11, no.3, pp. 1–16.
9. Liakos, A., Lavigne, M.D., Fouteri, M. (2017). Nucleotide excision repair: from neurodegeneration to cancer. *Personalised Medicine, Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 1007, pp. 17–39.