

# АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА rs10038113 ГЕНА AC022140.1 И ПОЛИМОРФИЗМА rs7642482 ГЕНА ROBO2 С АУТИЗМОМ

Валеева Е.В.<sup>1</sup>, Шафигуллина Р.Р.<sup>1</sup>, Гаврилова В.Б.<sup>1</sup>, Сабиров И.С.<sup>1</sup>, Сафиуллина Л.Р.<sup>1</sup>,  
Семина И.И.<sup>1</sup>, Фесенко Д.О.<sup>2</sup>, Ахметов И.И.<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Центральная научно-исследовательская лаборатория, Казанский государственный медицинский университет, Россия*

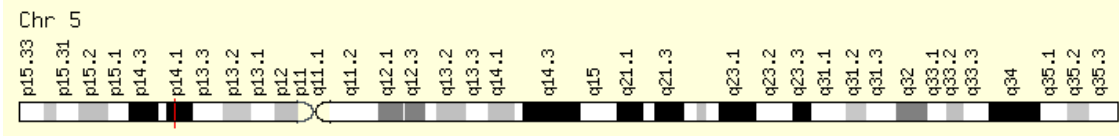
*<sup>2</sup>Институт молекулярной биологии имени В. А. Энгельгардта Российской академии наук, Россия*



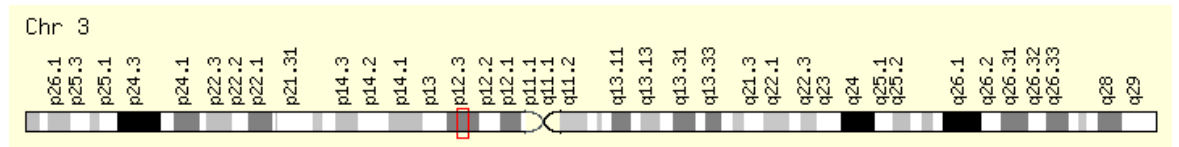
**Расстройства аутистического спектра (РАС)** - определенное нарушение социального поведения, коммуникации и вербальных способностей и сужение интересов и деятельности, которые одновременно специфичны для индивидуума и часто повторяются.

**Аутизм** является клинически и генетически *гетерогенным* расстройством нервного развития. Оценка общей наследуемости аутизма достигает **70- 80 %**<sup>1</sup>.

Ген *AC022140.1 (RNU6-374P)* локализован на 5 хромосоме (5p14.1). Функция данного гена пока мало изучена и неизвестна, однако полиморфизм rs10038113 данного гена показал ассоциацию с аутизмом в GWAS исследовании (Genome - Wide Association Study – полногеномный поиск ассоциаций)<sup>2</sup>.



Ген *ROBO2* локализован на 3 хромосоме (3p12.3). Белок кодируется одноименным геном семейства ROBO. Кодируемый белок представляет трансмембранный рецептор для белка-гомолога 2, который выполняет функцию развития и направления роста аксонов и клеточной миграции.



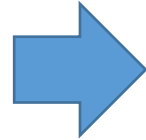
**Цель** данной работы - изучить ассоциацию полиморфизма rs10038113 Т/С гена *AC022140.1* и полиморфизма rs7642482 А/Г гена *ROBO2* с расстройством аутистического спектра у детей с данным случаем.

<sup>1</sup>Colvert E. et al. Heritability of Autism Spectrum Disorder in a UK Population-Based Twin Sample. *JAMA Psychiatry*. 2015;72(5):415–423.

<sup>2</sup>Ma D., et al. A genome-wide association study of autism reveals a common novel risk locus at 5p14.1. *Ann Hum Genet*. 2009;73(Pt 3):263-273.

# Материалы и методика

Участники исследования –  
жители Татарстана:  
Дети с аутизмом (n=46)  
Дети контрольной группы (n=91)



## Сбор информации:

- Информированное согласие;
- Метод анамнестического обследования;
- Шкала диагностического обследования ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule) для оценки выраженности аутистического спектра.

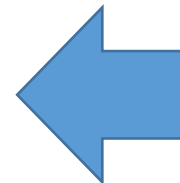


Сбор биоматериала:  
• Буккальный эпителий.



## Молекулярно генетическое - исследование:

- Выделение ДНК;
- ПЦР (полимеразно-цепная реакция);
- Гибридизация на биочипах низкой плотности.



## Интерпретация и анализ результатов:

- Оценка значимости различий в частоте аллелей и генотипов между выборками;
  - Соответствие распределения генотипов равновесия Харди-Вайнберга (критерии  $\chi^2$ );
  - Оценка достоверности различий между количественными данными (критерий Стьюдента);
  - Определение взаимосвязи количественных величин (непараметрический корреляционный анализ по Спирмену).
- Статистическая значимость результатов признавалась при  $p < 0.05$ .



На рисунке  
изображен биочип.

# Результаты

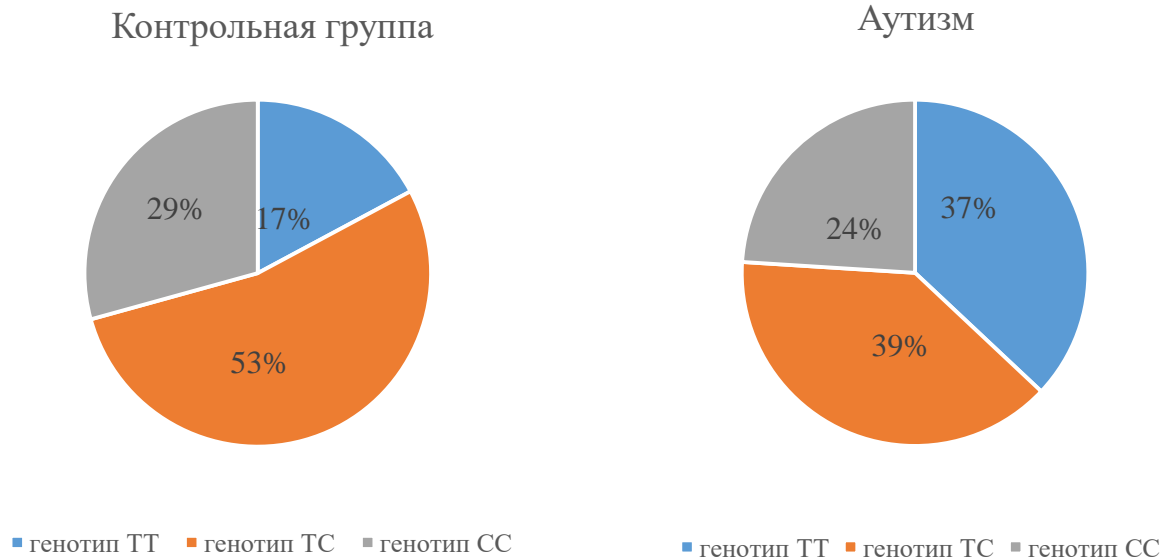


Рисунок 1. Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs10038113 T/C гена AC022140.1 (RNU6-374P).

Анализ распределения генотипов полиморфизма rs10038113 T/C гена AC022140.1 (RNU6-374P) показал значимое различие в частоте встречаемости генотипа ТТ между двумя исследуемыми группами: в группе детей с аутизмом частота составила 37% против 17% в контрольной группе (рисунок 1).

В группе случая обнаружено, что дети, являющиеся носителями аллеля риска Т rs10038113 гена AC022140.1, имеют низкую общительность со сверстниками ( $r=0.47$ ,  $p=0.01$ ). Также у них была найдена ассоциация аллеля Т с рейтинговой шкалой аутизма С.А.Р.С. ( $r=0.7$ ,  $p=0.02$ ).

Анализ распределения частот и аллелей полиморфизма rs7642482 A/G гена ROBO2 показал, что генотип GG полиморфизма rs7642482 гена ROBO2 встречается значительно чаще в группе случая, чем в группе контроля (11% против 1%, соответственно; рисунок 2).

Проведенный корреляционный анализ полиморфизма rs7642482 A/G гена ROBO2 с анкетными данными показал, что протективный аллель А исследуемого полиморфизма гена ассоциируется с ярко выраженным проявлением положительных эмоций ( $r=0.4$ ,  $p=0.03$ ).

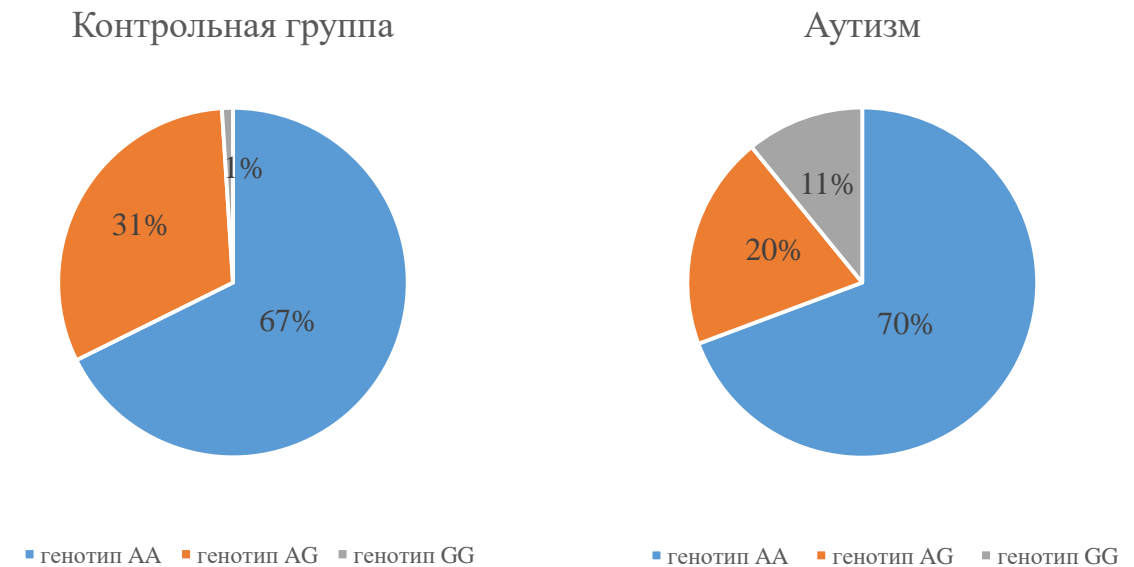


Рисунок 2. Распределение генотипов и аллелей полиморфизма rs7642482 A/G гена ROBO2.

## Выводы

Обнаруженные ассоциации генотипа ТТ полиморфизма rs10038113 гена *AC022140.1* и генотипа GG полиморфизма rs7642482 A/G гена *ROBO2* с аутизмом подтверждают генетическую обусловленность аутизма и является лишь небольшим шагом к пониманию его генетических аспектов.

Поскольку могут существовать и другие такие варианты полиморфизмов, ассоциированные с аутизмом, то необходимы дальнейшие подтверждения ранее изученных маркеров в других популяциях.

Исследование поддержано грантом РФФИ 18-00-01658 КОМФИ.

*Контактная информация: [vevaleeva@ya.ru](mailto:vevaleeva@ya.ru)*

*Елена Валерьевна Валеева*