SCI-CONF.COM.UA

SCIENTIFIC PROGRESS: INNOVATIONS, ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS

PROCEEDINGS OF VII INTERNATIONAL SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE
APRIL 3-5, 2023

MUNICH
2023

SCIENTIFIC PROGRESS: INNOVATIONS, ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS

Proceedings of VII International Scientific and Practical Conference

Munich, Germany

3-5 April 2023

Munich, Germany

2023

УДК 616.894-053.8

РОЛЬ ГЕНА TREM2 ТА ЙОГО ПОЛІМОРФІЗМІВ У СПРИЙНЯТЛИВОСТІ ДО ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Маслій Віта Павлівна
доцент, к.мед.н.
каф. нервових хвороб
Музичук Олексій Михайлович
студент
Вінницький національний
медичний університет
ім. М. І. Пирогова
м. Вінниця, Україна
Сутиська Ксенія Юріївна
Ксинін Мартин Ігорович
Іванцюра Андрій Андрійович
студенти
Івано-Франківський
національний медичний університет
м. Івано-Франківськ, Україна

Вступ: Хвороба Альцгеймера (ХА) – це прогресуюче нейродегенеративне захворювання із вираженими білково-конформаційними змінами, що в основному є результатом аномального процесингу та полімеризації розчинних нейрональних білків [1-3]. На молекулярному рівні нозологія характеризується позаклітинними бляшками, що містять β-амілоїд і внутрішньоклітинними нейрофібрилярними клубками, які складаються із тау-протеїна [4]. У більшості випадків хвороба Альцгеймера має повільно прогресуючий характер, що проявляється наростанням симптомів деменції. Деменція – це загальноприйнятий термін, який описує зниження когнітивних здібностей до межі, що унеможливлює адекватне повсякденне життя. Питома вага поширеності хвороби Альцгеймера у загальні структурі дементивних захворювань займає близько трьох чвертей випадків деменції, що робить її найпоширенішою формою [5, 6]. Згідно із офіційною статистикою Всесвітньої

організації охорони здоров'я, станом на 15 березня 2023 року у світі зафіксовано понад 55 мільйонів людей, що хворіють деменцією, з яких понад 60% живуть у країнах із низьким і середнім рівнями доходу. Сьогодні деменція посідає 7 щабель серед провідних причин смертності літніх людей у всьому світі. Деменція суттєво впливає на загальний рівень економіки у сфері охорони здоров'я, так лишень за 2019 рік витрати пов'язані з деменцією обійшлися в 1,3 трильйонів доларів США, прогнозується зростання цього показника – звітує ВООЗ [7].

Серед можливих етіологічних чинників, які відіграють важливу роль у становленні нозології, вчені виділяють ряд факторів навколишнього середовища, а також генетичні впливи. Зокрема, такі гени, як APP, PSEN1 та PSEN2 відіграють роль у ранній появі ХА, а алель Е4 аполіпопотеїну Е (APOE) є основним фактором ризику пізнього дебюту хвороби Альцгеймера [8].

Ідентифікація нових генів-кандидатів, асоційованих із хворобою Альцгеймера є дуже важливою для удосконалення розуміння патофізіологічних механізмів, які покладені в основу нейродегенерації. Диференційна діагностика захворювань, що характеризуються дегенерацією нервової тканин є досить важкою, особливо коли мова йде про їх ранні стадії. Саме розроблення нових діагностичних підходів, зокрема генетичних маркерів, дозволяє впевненіше виявляти найменші зміни мозку [9].

Мета: Встановити роль гена TREM2 та його поліморфізмів, зокрема rs75932628 та rs2234253 у сприйнятливості до розвитку хвороби Альцгеймера.

Ключові слова: хвороба Альцгеймера (ХА), TREM2, поліморфізми, rs75932628, rs2234253.

Матеріали та методи: Нами був застосований груповий підхід у вирішенні поставленої задачі. Проводився порівняльний аналіз наукових публікацій згідно до актуальних рекомендацій PRISMA [10]. Проаналізовано 28 повнотекстових версій літературних джерел в наукометричних базах: PubMed, Google Scholar, WHO, GeneCards.

Результати та обговорення. Хвороба Альцгеймера вважається найпоширенішою формою дементивних нозологій сьогодення. На патофізіологічному молекулярному рівні патологія проявляється відкладанням позаклітинних агрегатів, в основі яких – бета-амілоїдні пептиди, синтезовані нейронами. Внутрішньоклітинно у нейронах відбувається фосфорилювання та агрегація тау-протеїнів, що у взаємодії із позаклітинними процесами спричиняє дисфункцію нейронів, синапсів та загибель клітин [11, 12]. Відомо, що вторинними клітинними реакціями у відповідь на нозологію є запальні процеси в мікроглії [13]. Такі зміни спостерігаються у первинно ушкоджених ділянках мозку і можуть мати як позитивний, так і негативний вплив [14, 15].

Мікроглія, яка являє собою особливу імунну структуру головного мозку, відіграє важливу роль у фагоцитозі, передачі нервових імпульсів, а також у генерації локальної імунної відповіді [16]. Окрім того, мікроглія відіграє важливу роль у підтриманні гомеостазу нервової системи, демонструючи нейрозахисні функції, а саме: забезпечення трофіки нейронів, покращення їх пластичності, сприяння диференціації нервових клітин та модуляцію синаптичних процесів [17]. Існує декілька генів-кандидатів, асоційованих із функціонуванням мікроглії, які можуть мати потенційний зв'язок із ризиком до ХА. Серед таких ХА-асоційованих локусів можна виділити triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2). Повідомляється, що TREM2 може відігравати роль у пізньому дебюті ХА [18, 19].

Ген TREM2 розташований у короткому плечі 6-ї хромосоми в положенні 21.1. Розмір однойменного білка, експресованого геном TREM2 становить 230 амінокислотних послідовностей, а молекулярна маса протеїна – 25447 Да [20]. TREM2 діє як рецептор для бета-амілоїдного протеїну 42 та опосередковує його фагоцитування і деградацію мікроглією [21]. Ген задіяний в мікрогліальному поглинанні апоптичних нейронів, у проліферації клітин мікроглії, у постдегенеруючому фагоцитозі дефектного мієліну, синапсів та нейронів у цілому [22, 23].

Поліморфізми гена TREM2 також можуть мати потенційний зв'язок із

деменцією. У дослідженні Guerreiro R., et al. серед 1092 пацієнтів із підтвердженою ХА найбільш часто зустрічався поліморфізм rs75932628, власне, який продемонстрував значущий зв'язок із ХА (P<0,001) [24].

У своєму дослідженні у 2021 році Kunkle B., et al. також проводили генний аналіз у вибірці іспаномовних пацієнтів та виявили, що ген TREM2 та додаткові 8 локусів асоціювалися із підвищеним ризиком ХА (P<0,0001). Також учені підкреслили, що дані поліморфізми значною мірою згруповані у шляхах ХА в неіспаномовних популяціях [25]. Досить поширеним варіантом є поліморфізм rs2234253. Повідомляється, що у китайській популяції rs2234253 був пов’язаним із сприйнятливістю до ХА [26].

Схожі дослідження проводились з вибіркою пацієнтів європеоїдної популяції за участі науковців Su W. H., et al. Так, дослідники ідентифікували, що поліморфізми гена TREM2: rs75932628 і rs2234253 є факторами ризику розвитку деменції у згаданій популяції [27].

Проте, не завжди вдавалося прослідковувати асоціацію між поліморфізмами гена TREM2 та ризиком до ХА. Наприклад, у напрацюваннях Huang M., et al. не спостерігалося будь-якого зв’язку між поліморфізмом rs75932628 та ризиком до ХА у популяції пацієнтів зі Східної Азії [28].

Висновки: Після проведеного компаративного аналізу наукових публікацій іноземних дослідників, можемо відмітити роль генетичного фактору у становленні хвороби Альцгеймера. Окрім широко досліджених генів, асоційованих із хворобою Альцгеймера, зокрема APP, PSEN1, PSEN2 та APOE, вчені виділяють нові генні-кандидати, що можуть демонструвати згаданий зв'язок. Одним із таких генів є TREM2, саме його варіації можуть мати суттєвий зв'язок із пізнім дебютом недуги, що вчені пов’язують із змінами в мікроглії головного мозку. Найбільш вивченими поліморфізмами гена TREM2, які ймовірно залучені у пізньому дебюті хвороби Альцгеймера є rs75932628 і rs2234253. Варто зауважити, що попри велику кількість досліджень, які демонструють стійкий зв’язок між поліморфізмами гена TREM2 та ризиком до хвороби, подовжують мати місце і ті дослідження, які не визначають згаданого

зв'язку. З метою покращення ранньої діагностики хвороби Альцгеймера та модифікації наявних лікувальних підходів, варто більш ширше досліджувати генетичні чинники. Подальші дослідження в даній області повинні включати більшу вибірку хворих пацієнтів, а також ширше коло аналізованих генів кандидатів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Adav, S. S., & Sze, S. K. (2016). Insight of brain degenerative protein modifications in the pathology of neurodegeneration and dementia by proteomic profiling. *Molecular brain*, *9*(1), 92. https://doi.org/10.1186/s13041-016-0272-9

2. Leandro, P., & Gomes, C. M. (2008). Protein misfolding in conformational disorders: rescue of folding defects and chemical chaperoning. *Mini reviews in medicinal chemistry*, *8*(9), 901–911. https://doi.org/10.2174/138955708785132783

3. Tran, L., & Ha-Duong, T. (2015). Exploring the Alzheimer amyloid-β peptide conformational ensemble: A review of molecular dynamics approaches. *Peptides*, *69*, 86–91. https://doi.org/10.1016/j.peptides.2015.04.009

4. Knopman, D. S., Amieva, H., et al. (2021). Alzheimer disease. *Nature reviews. Disease primers*, *7*(1), 33. https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y

5. Briggs, R., Kennelly, S. P., & O'Neill, D. (2016). Drug treatments in Alzheimer's disease. *Clinical medicine (London, England)*, *16*(3), 247–253. https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-3-247

6. Brayne, C., & Davis, D. (2012). Making Alzheimer's and dementia for populations. *Lancet*, *380* (9851), 1441–1443. https://doi.org/10.1016/S0140-6736

7. WHO | World Health Organization

8. Alonso Vilatela, M. E., López-López, M., et al. (2012). Genetics of Alzheimer's disease. *Archives of medical research*, *43*(8), 622–631. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.10.017

9. Uddin, M. S., Hasana, S., et al. (2021). Molecular Genetics of Early- and Late-Onset Alzheimer's Disease. *Current gene therapy*, *21*(1), 43–52. https://doi.org/10.2174/1566523220666201123112822

10. Page, M. J., Moher, D., et al. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.),* 372, n160. https://doi.org/10.1136/bmj.n160

11. Tiwari, S., Atluri, V., et al. (2019). Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International journal of nanomedicine*, *14*, 5541–5554. https://doi.org/10.2147/IJN.S200490

12. Long, J. M., & Holtzman, D. M. (2019). Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*, *179*(2), 312–339. https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001

13. De Strooper, B., & Karran, E. (2016). The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Cell*, *164*(4), 603–615. https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.056

14. Heneka, M. T., Golenbock, D. T., & Latz, E. (2015). Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nature immunology*, *16*(3), 229–236. https://doi.org/10.1038/ni.3102

15. Griciuc, A., Serrano-Pozo, A., et al. (2013). Alzheimer's disease risk gene CD33 inhibits microglial uptake of amyloid beta. *Neuron*, *78*(4), 631–643. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.04.014

16. McQuade, A., & Blurton-Jones, M. (2019). Microglia in Alzheimer's Disease: Exploring How Genetics and Phenotype Influence Risk. *Journal of molecular biology*, *431*(9), 1805–1817. https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.01.045

17. Davalos, D., Grutzendler, J., et al. (2005). ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo. *Nature neuroscience*, *8*(6), 752–758. https://doi.org/10.1038/nn1472

18. Jonsson, T., Stefansson, H., et al. (2013). Variant of TREM2 associated with the risk of Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*, *368*(2), 107–116. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211103

19. Shi, Y., & Holtzman, D. M. (2018). Interplay between innate immunity and Alzheimer disease: APOE and TREM2 in the spotlight. *Nature reviews. Immunology*, *18*(12), 759–772. https://doi.org/10.1038/s41577-018-0051-1

20. GeneCards – the human gene database. TREM2 gene – GeneCards

21. Yeh, F. L., Wang, Y., et al. (2016). TREM2 Binds to Apolipoproteins, Including APOE and CLU/APOJ, and Thereby Facilitates Uptake of Amyloid-Beta by Microglia. *Neuron*, *91*(2), 328–340. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.06.015

22. Kleinberger, G., Yamanishi, Y., et al. (2014). TREM2 mutations implicated in neurodegeneration impair cell surface transport and phagocytosis. *Science translational medicine*, *6*(243), 243ra86. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009093

23. Zhao, Y., Wu, et al. (2018). TREM2 Is a Receptor for β-Amyloid that Mediates Microglial Function. *Neuron*, *97*(5), 1023–1031.e7. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.031

24. Guerreiro, R., Wojtas, A., et al. (2013). TREM2 variants in Alzheimer's disease. *The New England journal of medicine*, *368*(2), 117–127. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211851

25. Kunkle, B. W., Schmidt, M., et al. (2021). Novel Alzheimer Disease Risk Loci and Pathways in African American Individuals Using the African Genome Resources Panel: A Meta-analysis. *JAMA neurology*, *78*(1), 102–113. https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3536

26. Jiang, T., Hou, J. K., et al. (2016). TREM2 p.H157Y Variant and the Risk of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis Involving 14,510 Subjects. *Current neurovascular research*, *13*(4), 318–320. https://doi.org/10.2174/1567202613666160808095530

27. Su, W. H., Shi, Z. H., et al. (2018). The rs75932628 and rs2234253 polymorphisms of the TREM2 gene were associated with susceptibility to frontotemporal lobar degeneration in Caucasian populations. *Annals of human genetics*, *82*(4), 177–185. https://doi.org/10.1111/ahg.12241

28. Huang, M., Wang, D., et al. (2015). Lack of genetic association between TREM2 and Alzheimer's disease in East Asian population: a systematic review and meta-analysis. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias*, *30*(6), 541–546. https://doi.org/10.1177/1533317515577128